

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Optimización de la secuencia de tratamiento en cáncer colorrectal
avanzado: meta-análisis y análisis coste-efectividad de la secuencia de
empleo de terapias antidiaria en cáncer colorrectal avanzado no
resecable, ras nativo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María del Carmen Riesco Martínez

Directores

**Rocío García Carbonero
Luis Paz-Ares Rodríguez**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**OPTIMIZACIÓN DE LA SECUENCIA DE
TRATAMIENTO EN CÁNCER COLORRECTAL
AVANZADO: META-ANÁLISIS Y ANÁLISIS COSTE-
EFECTIVIDAD DE LA SECUENCIA DE EMPLEO DE
TERAPIAS ANTIDIANA EN CANCER COLORRECTAL
AVANZADO NO RESECABLE, RAS NATIVO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

María del Carmen Riesco Martínez

Directora:

Rocío García Carbonero

Co-director:

Luis Paz-Ares Rodríguez

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de muchas más personas de las que seré capaz de nombra aquí. A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

A la Dra García Carbonero, directora de esta tesis, sin la que hubiera sido imposible la realización de la misma. Gracias por sin apenas conocerme creer en mí y en mi capacidad para llevar a cabo este trabajo cuando ni yo misma lo hacía. Por ser respuesta a las dudas y solución a los problemas. Tu empuje y determinación han sido el motor clave para materializar esta tesis y son inspiración para el trabajo diario. Es una alegría tenerte de guía. Confío en que este sea el inicio de muchos retos.

Al Dr Paz- Ares, co-director de esta tesis y jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital 12 de Octubre, por constituir un magnífico ejemplo profesional e inspirarnos cada día a ser mejores clínicos y mejores investigadores. Es un privilegio trabajar a su lado y ser testigos del aire renovador del servicio.

Al Dr Kelvin Chan, de la Universidad de Toronto, que me introdujo en el mundo de la fármaco-economía y con el que he aprendido en los últimos años no sólo sobre eficiencia, coste-efectividad o meta-análisis si no que el trabajo duro, la minuciosidad y la perseverancia superan cualquier bache del camino. Ha sido un placer haber trabajado contigo y mantener tus consejos aún en la distancia.

Al Dr Berry del Odette Cancer Centre de Toronto, por ser capaz de aunar el rigor científico con la calidad humana. Gracias por enseñarme a tener una mirada crítica, a cuestionarme el porqué de las cosas e inculcar en mí el entusiasmo de crear proyectos y mejorar la realidad. Ha sido un privilegio tenerte como mentor y constituyes un verdadero modelo a seguir.

Al Dr Ko, a mis co-fellows Denis, Claudia, Athena y todos los otros miembros de mi gran familia canadiense que me ayudaron a realizar el trabajo de campo allí. Gracias por la colaboración, los consejos y por tener siempre una puerta abierta a cualquier duda o necesidad. Sin vosotros todo esto no hubiera sido posible.

A Eliazar Sabater y Miguel Angel Casado, director del Máster de fármaco-economía en la Universidad Carlos III de Madrid. Por la gran cantidad de conocimientos transmitidos, por

su pasión por la enseñanza y su cercanía y disponibilidad para emprender nuevos proyectos. Ha sido y será un placer seguir trabajando juntos.

A Mar Galera, que ha colaborado con el trabajo de campo del Hospital 12 de Octubre, y a todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica, con los que me siento orgullosa de trabajar.

A mis amigos, por encontrar siempre una palabra de aliento, una historia que contar o una copa con la que olvidar los malos ratos. Por quererme como soy, pero sobretudo por quererme a pesar de las ausencias a las que a veces la agenda me ha obligado. Esta tesis es también un poquito vuestra.

A Javi, Juli y Carito, por ser mi familia sin serlo. Gracias por escucharme siempre, por ayudarme a ver luz en los días de desaliento y por celebrar conmigo los éxitos. Soy muy afortunada de que estéis en mi vida. No importa como de lejos estéis, siempre os llevo conmigo.

A todos los pacientes oncológicos y sus familias, por enseñarme a diario una lección de vida, de amor y de lucha. Sois el mejor estímulo para trabajar, aprender y seguir luchando con una sonrisa.

A Javi, por hacerme reír cuando no tengo ganas, por comprenderme con mirarme y por ser capaz de sacar lo mejor de mí. Gracias por ser simplemente como eres. Cualquier viaje merece la pena a tu lado, y me encanta vivir este contigo.

Y sobretudo, a mis padres. Por su amor y paciencia infinita. Por quererme siempre, por compartir conmigo las alegrías y darme mi espacio cuando no estoy para nadie. Por perdonar mis descuidos y mis errores. Gracias porque con vuestro trabajo, esfuerzo y cariño constituís el mejor ejemplo que un hijo pueda tener.

A todos, gracias!

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACB: análisis coste-beneficio.

ACE: análisis coste-efectividad.

ACU: análisis coste-utilidad.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AMC: análisis de minimización de costes.

ARN: ácido ribonucleico.

ASCO: sociedad americana de oncología médica.

AVAC: año de vida ajustado a calidad.

AVG: año de vida ganado.

Bev: bevacizumab.

CCR: cáncer colorrectal.

CCRM: cáncer colorrectal metastásico.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

CIMP: fenotipo metilador de islas CpG.

CIN: inestabilidad cromosómica.

CRCSC: colorectal cancer subtyping consortium (consorcio para consensuar una clasificación molecular del cáncer colorrectal).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (escala estándar universal de graduación de acontecimientos adversos).

D: días.

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EE: evaluación económica.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial.

EMA: agencia europea del medicamento.

ESMO: sociedad europea de oncología médica.

FDA: Food & Drug Administration, agencia americana del medicamento.

FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

FOLFIRI: esquema de quimioterapia basada en irinotecan, ácido folínico y 5-FU en infusión continua.

FOLFOX: esquema de quimioterapia basada en oxaliplatino, ácido folínico y 5-FU en infusión continua..

FP: fluoropirimidina.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

i.c.: infusión continua.

IFL: esquema de quimioterapia basada en irinotecan, ácido folínico y 5-FU en bolo.

iv: intravenoso.

iEGFR: inhibidor del receptor del factor de crecimiento epitelial.

LOH: pérdida de heterocigosis.

LV: leucovorin o ácido folínico.

m: meses.

MA: meta-análisis.

MBE: medicina basada en la evidencia.

MES: modelo económico sanitario.

MLH1: MutL homóloga.

MMR: mismatch repair o sistema de reparación de los defectos de apareamiento del ADN.

MSI: inestabilidad de microsatélites.

MSH2: MutS homóloga

n: número.

NCI: National Cancer Institute o Instituto Nacional del Cáncer estadounidense.

PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PET: tomografía por emisión de positrones.

PIB: producto interior bruto.

PIGF: factor de crecimiento placentario.

QT: quimioterapia.

RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

RCUI: ratio coste-utilidad incremental.

RM: resonancia magnética.

RS: revisión sistemática.

SG: supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión.

SNS: sistema nacional de salud.

TR: tasa de respuestas.

TTP: tiempo a la progresión.

VEGF-A: factor de crecimiento endotelial vascular tipo A.

VEGFR: receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular.

Vs: versus o frente a.

T.A.C.: tomografía axial computarizada.

TCGA: the cancer genome atlas.

TR: tasa de respuestas.

TTP: tiempo a la progresión.

1L: primera línea.

2L: segunda línea.

3L: tercera línea.

5-FU: 5- fluorouracilo.

RESUMEN

RESUMEN

En la actualidad existen diferentes alternativas de tratamiento disponibles para el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no resecable. Tanto la adición de bevacizumab como la de inhibidores de EGFR (iEGFR) a la quimioterapia convencional han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes, y su uso está aprobado para el tratamiento de esta enfermedad. Hasta la fecha dos ensayos clínicos fase III han evaluado estas combinaciones frente a frente en el tratamiento de primera línea del CCRm, RAS no mutado, obteniendo resultados dispares. Estos datos mantienen la incertidumbre sobre la combinación más efectiva y la secuencia óptima de tratamiento para estos pacientes. Ante esta situación, otros factores como el perfil de toxicidad de los fármacos o el coste-efectividad de los mismos, pueden resultar cruciales a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica habitual.

Con el objetivo de mejorar el conocimiento del tratamiento más efectivo en primera línea para el CCRm, se llevó a cabo un meta-análisis en red evaluando mediante comparaciones directas e indirectas todos los estudios disponibles que analizaran la adición de bevacizumab o iEGFR a quimioterapia versus quimioterapia sola, o el uso de bevacizumab versus iEGFR, ambos en combinación con quimioterapia. Así mismo, para conocer cuál es la estrategia de tratamiento más eficiente en este escenario, se ha realizado un estudio coste-efectividad evaluando tres posibles estrategias de tratamiento en función del uso de estos fármacos en primeras o sucesivas de líneas de tratamiento. Para ello se desarrolló un modelo de Markov para una hipotética cohorte de pacientes con CCRm no resecable, RAS no mutado, evaluando tres estrategias

de tratamiento (estrategia A: 1ª línea: quimioterapia + bevacizumab, 2ª línea: quimioterapia, 3ª línea: iEGFR monoterapia; estrategia B: 1ª línea: quimioterapia + bevacizumab, 2ª línea: quimioterapia, 3ª línea: iEGFR + irinotecán; estrategia C: quimioterapia + iEGFR, 2ª línea: quimioterapia + bevacizumab, 3ª línea: tratamiento de soporte). Los datos de eficacia se obtuvieron de ensayos clínicos aleatorizados, la utilización de recursos se obtuvo de una recogida de datos retrospectiva de pacientes con CCRm no resecable en tratamiento con quimioterapia, y las utilidades se adquirieron mediante una encuesta a oncólogos médicos y de la literatura.

Los resultados del meta-análisis de la comparación directa de los estudios que evaluaban la adición de bevacizumab versus iEGFR a quimioterapia, mostraron una ausencia de diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP), con un aumento de la supervivencia global (SG) a favor de los iEGFR (HR=0,79, IC 95% 0,65-0,98). Sin embargo, el meta-análisis en red, considerando comparaciones directas e indirectas de estas combinaciones, no mostró diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG. Por otro lado, el análisis coste-efectividad mostró que con una efectividad clínica comparable, el uso de iEGFR en primera línea no resultaba coste-efectivo con un ratio coste-efectividad incremental (RCEI) por encima de los 3 millones de dólares por año de vida ajustado a calidad (AVAC) en comparación con utilizar quimioterapia y bevacizumab en primera línea, difiriendo el uso de iEGFR a la tercera línea de tratamiento.

En conjunto, estos análisis muestran que al evaluar de forma combinada todos los estudios disponibles hasta el momento del uso de bevacizumab o iEGFR con quimioterapia, no existen diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni SG al utilizar un esquema u otro de tratamiento. Además, con una

eficacia clínica similar, el uso de iEGFR no resulta coste-efectivo en primera línea de tratamiento del CCRm KRAS nativo no resecable. La relación coste-efectividad pueden resultar clave en la toma de decisiones, pero serán necesarios más estudios prospectivos para evaluar las incertidumbres existentes.

SUMMARY

Currently, there are different regimens available for the treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC). Both bevacizumab and EGFR inhibitors (iEGFR) in combination with chemotherapy have showed improvements in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) and their use is widely accepted in this setting. To date, two phase III randomized trials have evaluated these combinations head to head as first line treatment for RAS wild type mCRC finding diverging results. Therefore, the most effective and optimal sequence of treatment of these patients remains unclear. In this setting, other factors such as the toxicity profile of these drugs or their cost-effectiveness maybe key for decision-making in our daily practice.

Aiming to have a better knowledge on the most effective regimen for the first line treatment of mCRC, a systematic review of the literature and network meta-analysis combining direct and indirect comparisons was carried out. All the available randomized trials evaluating the use of bevacizumab or EGFRi in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone and their head to head comparisons, were analyzed. Moreover, a cost-effective analysis to investigate the most efficient strategy for the treatment of mCRC was performed. A Markov model was constructed for a hypothetical cohort of patients with unresectable wild-type KRAS mCRC, considering three possible treatment strategies: Strategy A: 1st line: chemotherapy + bevacizumab, 2nd line: chemotherapy, 3rd line: EGFRi monotherapy; Strategy B: same as strategy A adding irinotecan to EGFRi in the 3rd line; Strategy C: chemotherapy + EGFRi, 2nd line: chemotherapy plus bevacizumab, 3rd line: best supportive care. Efficacy data were obtained from randomized trials, resource utilization was

derived from a retrospective chart review of unresectable mCRC patients on chemotherapy and utilities were obtained from a survey to medical oncologists and from the literature.

The meta-analysis pair-wise direct comparison analyzing the pooled effects of EGFRi or bevacizumab in combination with chemotherapy compared head to head, showed no statistical significant differences on PFS but an increased OS favouring the EGFRi arm (HR=0,79, CI 95% 0,65-0,98). However, the network meta-analysis of indirect and direct comparisons did not show any statistically significant differences in PFS or OS. Additionally, the cost-effectiveness analysis showed similar clinical effectiveness among the three strategies, with an ICER over 3 million dollars per quality adjusted life year when EGFRi were used in the first line compared to the base case strategy in which its use was deferred to the third line of treatment.

Therefore, this study shows that considering all the available evidence of the use of EGFRi and bevacizumab in combination with chemotherapy, there are no statistically significant differences in PFS or OS. However, with a similar clinical efficacy, the use of EGFR inhibitors upfront is not cost-effective in the first line treatment of unresectable mCRC. Cost-effectiveness may be key in the decision-making process but further prospective studies are needed to solve these uncertainties.

INDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER COLORRECTAL

1.1. Epidemiología y relevancia como problema de salud.

1.2. Bases biológicas del cáncer colorrectal

1.2.1. Inestabilidad cromosómica.

1.2.2. Inestabilidad de microsatélites.

1.2.3. Fenotipo metilador/ Vía Serrada.

1.3. Clínica, diagnóstico y estadificación del cáncer colorrectal

1.4. Tratamiento del cáncer colorrectal localizado

1.5. Tratamiento del cáncer colorrectal avanzado

1.5.1. Fluoropirimidinas.

1.5.2. Poliquimioterapia.

1.5.3. Tratamiento con antiangiogénicos.

1.5.4. Tratamiento con inhibidores de EGFR.

1.5.5. Tratamiento con inhibidores multi-kinasa.

1.5.6. Otros fármacos en desarrollo.

1.6. Estrategias de tratamiento en el cáncer colorrectal avanzado

2. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA, SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA y META-ANÁLISIS.

2.1. Revisiones sistemáticas.

2.2. Meta-análisis.

2.2.1. Meta-análisis convencionales.

2.2.2. Meta-análisis en red.

3. COSTE-EFECTIVIDAD EN EL CONTEXTO DEL CÁNCER COLORRECTAL.

3.1. Coste incremental de los tratamientos antineoplásicos y sostenibilidad del sistema público de salud.

3.2. Conceptos generales en farmacoeconomía: eficacia, efectividad y eficiencia.

3.2.1. Eficacia

3.2.2. Efectividad

3.2.3. Eficiencia

3.3. Evaluaciones económicas de medicamentos.

3.3.1. Evaluaciones económicas parciales

3.3.2. Evaluaciones económicas completas

3.4. Análisis de Costes.

3.4.1. Costes directos sanitarios

3.4.2. Costes directos no sanitarios

3.4.3. Costes indirectos sanitarios (costes futuros)

3.4.4. Costes indirectos no sanitarios

3.4.5. Costes intangibles

3.5 Modelos económicos de evaluación.

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Meta-análisis en red

1.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

1.1.1 Criterios de inclusión

1.1.2 Criterios de exclusión

1.2 Extracción de datos

1.3 Análisis estadístico

2. Análisis coste-efectividad

2.1 Diseño del estudio

2.2 Estrategias de tratamiento

2.3 Descripción del modelo

2.4 Variables del modelo

2.5 Perspectiva

2.6 Horizonte temporal

2.7 Descuento

2.8 Eficacia

2.9 Utilidades

2.10 Utilización de recursos

2.11 Efectos adversos

2.12 Costes

2.12.1 Costes en el SNS español

2.12.2 Costes en el modelo canadiense.

2.13 Análisis de sensibilidad

2.13.1 Análisis de sensibilidad univariante

2.13.2 Análisis de sensibilidad probabilístico.

RESULTADOS

1. Meta-análisis en red

1.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

1.2 Calidad de los estudios

1.3 Características de los estudios

1.4 Metaanálisis de comparaciones directas

1.5 Metaanálisis de comparaciones indirectas y metaanálisis en red

1.6 Análisis de sensibilidad

2. Análisis coste-efectividad

2.1 Características de la población

2.2 Utilidades

2.3. Resultados coste-efectividad

2.4. Análisis de sensibilidad

2.4.1 Análisis de sensibilidad univariante

2.4.2 Análisis de sensibilidad probabilístico.

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

APENDICE 1: ENCUESTA UTILIDADES .

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación molecular del Cáncer Colorrectal.

Tabla 2. Estadificación del cáncer colorrectal TNM, AJCC/UICC 7ª edición.

Tabla 3. Resumen de Fármacos aprobados para el tratamiento del CCRm.

Tabla 4. Resumen eficacia de los principales esquemas de QT en CCRm.

Tabla 5. Grupos clínicos para la estratificación del tratamiento de primera línea.

Tabla 6. Estrategias de tratamiento en CCRm desde la perspectiva del sistema de salud canadiense.

Tabla 7. Resultados de eficacia de ensayos clínicos en 1L

Tabla 8. Datos de eficacia de los ensayos clínicos en 2ª y 3ª línea.

Tabla 9. Utilidades en el CCRm

Tabla 10. Valores para calcular los valores del EQ-5D en Canadá.

Tabla 11. Frecuencia de efectos adversos grado III-IV utilizados en el modelo.

Tabla 12. Efectos Adversos grado III-IV evaluados, según los CTCAE criteria.

Tabla 13. Costes directos sanitarios, SNS español.

Tabla 14. Costes Directos sanitarios, modelo sistema salud canadiense.

Tabla 15. Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Tabla 16. Características demográficas y de tratamiento de la cohorte de pacientes de recursos.

Tabla 17. Características demográficas de los respondedores de la encuesta.

Tabla 18. Utilidades del modelo.

Tabla 19. Resultados de coste-efectividad.

Tabla 20. Análisis de sensibilidad univariante.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mortalidad del cáncer de colon a nivel mundial, ambos sexos.

Figura 2. Distribución geográfica de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal a nivel mundial.

Figura 3. Incidencia anual de cáncer en España 2012, en función del sexo.

Figura 4. Numero estimado de defunciones anuales según localización tumoral en España en 2012, ambos sexos.

Figura 5. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer en España (1997-2000).

Figura 6. Secuencia adenoma-carcinoma en el cáncer colorrectal.

Figura 7. Manejo del cáncer de colon localizado.

Figura 8. Principales hitos en el desarrollo de la quimioterapia sistémica para el CCRm

Figura 9. Mecanismo de acción de bevacizumab.

Figura 10. Molécula de Aflibercept

Figura 11. Mecanismo de acción de los inhibidores de EGFR.

Figura 12. Estrategias de tratamiento en CCRm.

Figura 13. Tasa de variación interanual en porcentaje del gasto sanitario público y producto interior bruto en España. (2009-2013).

Figura 14. Tipos de evaluaciones económicas.

Figura 15. Tipos de evaluaciones económicas y sus aplicaciones.

Figura 16. Tipos de costes en evaluaciones económicas.

Figura 17. Estados de Salud en el Modelo de Markov.

Figura 18. EQ-5D. Sistema descriptivo.

Figura 19. EQ-5D. Escala visual analógica.

Figura 20. Diagrama PRISMA de los ensayos incluidos y excluidos tras identificación en la búsqueda bibliográfica.

Figura 21. Red de comparaciones realizadas entre los tratamientos.

Figura 22. Riesgo de sesgo para los estudios incluidos.

Figura 23. Riesgo de sesgo para los estudios incluidos en el análisis.

Figura 24. Forest plots del HR de SLP para la comparación a) iEGFR con QT vs QT y b) bevacizumab con QT vs QT sola.

Figura 25. Forest plots del HR de SG para la comparación a) iEGFR con QT vs QT y b) bevacizumab con QT vs QT sola

Figura 26. Forest plots del HR comparando la SLP de iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia

Figura 27. Forest plots del HR comparando la SG de iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia

Figura 28. Forest plots del HR de SG comparando iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia (análisis extendido de RAS).

Figura 29. Forest plots del HR de SLP y SG del análisis directo, indirecto y combinado de iEGFR vs bevacizumab

Figura 30. Forest plots mostrando HR de SLP y SG de la comparación combinada de: ensayos previos a FIRE-3, ensayos hasta e incluyendo FIRE-3, ensayos hasta e incluyendo CALGB, todos los ensayos excluyendo FIRE-3.

Figura 31. Forest plots de HR de SLP y SG del análisis combinado de iEGFR y vs bevacizumab sin ajustar y ajustados en función del tipo de QT y la administración de FP.

Figura 32. Plano coste-efectividad.

Figura 33. Análisis de sensibilidad univariante para el HR de la PFS de bevacizumab vs iEGFR en 1L.

Figura 34. Análisis de sensibilidad para la probabilidad de recibir 3L de tratamiento

Figura 35. Scatter-plot del coste-efectividad incremental de la estrategia C comparada con la estrategia B (n=10.000).

Figura 36. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. CÁNCER COLORRECTAL.

1.1 EPIDEMIOLOGIA Y RELEVANCIA COMO PROBLEMA DE SALUD.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más frecuente en ambos sexos a nivel mundial, con una incidencia de 1,36 millones de casos nuevos diagnosticados en el año 2012. En las mujeres constituye el segundo tumor más frecuente, con 614.000 nuevos casos anuales, lo que supone un 9.2% del total de los cánceres diagnosticados mundialmente. En los hombres se producen 746.000 casos nuevos al año, representado un 10% del total de nuevos casos por cáncer anuales en todo el mundo¹ (Figura 1).

El CCR es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos a nivel mundial, con más de 693.000 muertes anuales debidas a este tumor, lo que supone el 8.5 % del total de muertes por cáncer (Figura 2). Distinguiendo entre sexos, el 10% de las muertes por cáncer en los hombres y el 9% en las mujeres se deben al cáncer de colon, suponiendo la cuarta y tercera enfermedad neoplásica, respectivamente.

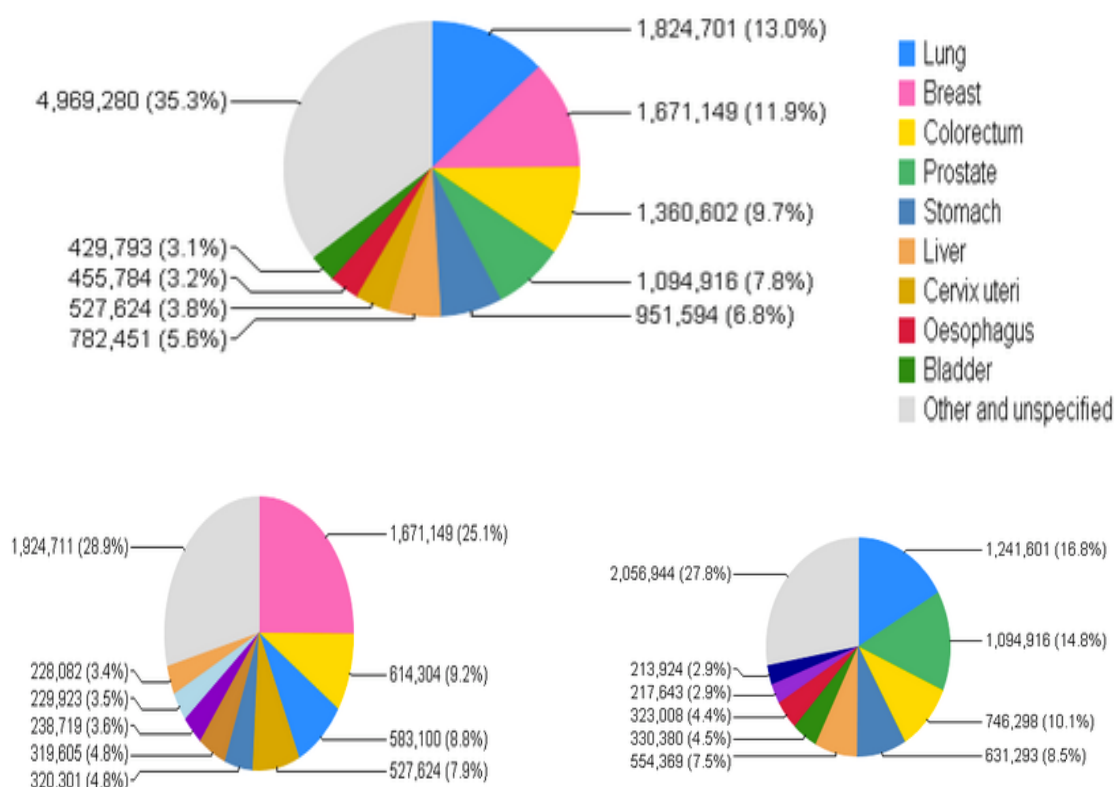


Figura 1. Incidencia del cáncer de colon a nivel mundial. Figura 1a) Incidencia en ambos sexos. Figura 1b) Incidencia en mujeres. Figura 1c) Incidencia en hombres.

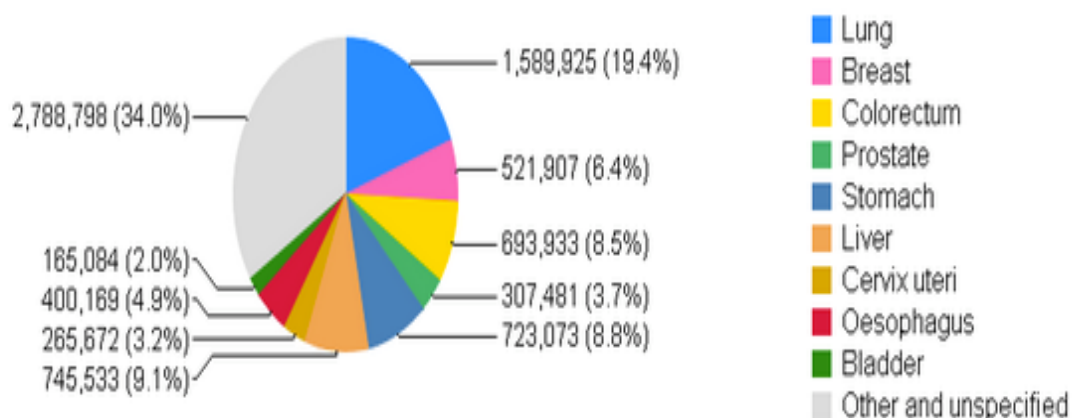


Figura 2. Mortalidad del cáncer de colon a nivel mundial, ambos sexos.

Existe además una importante variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer de colon, siendo mayor en países desarrollados donde ocurren cerca del 55% de los casos. Así, en países como Australia o Nueva Zelanda, la incidencia es hasta diez veces mayor (44.8 casos/100.000 hab/año) que en regiones de África Occidental, donde la incidencia es de 4.5 casos/ 100.000 hab/año.

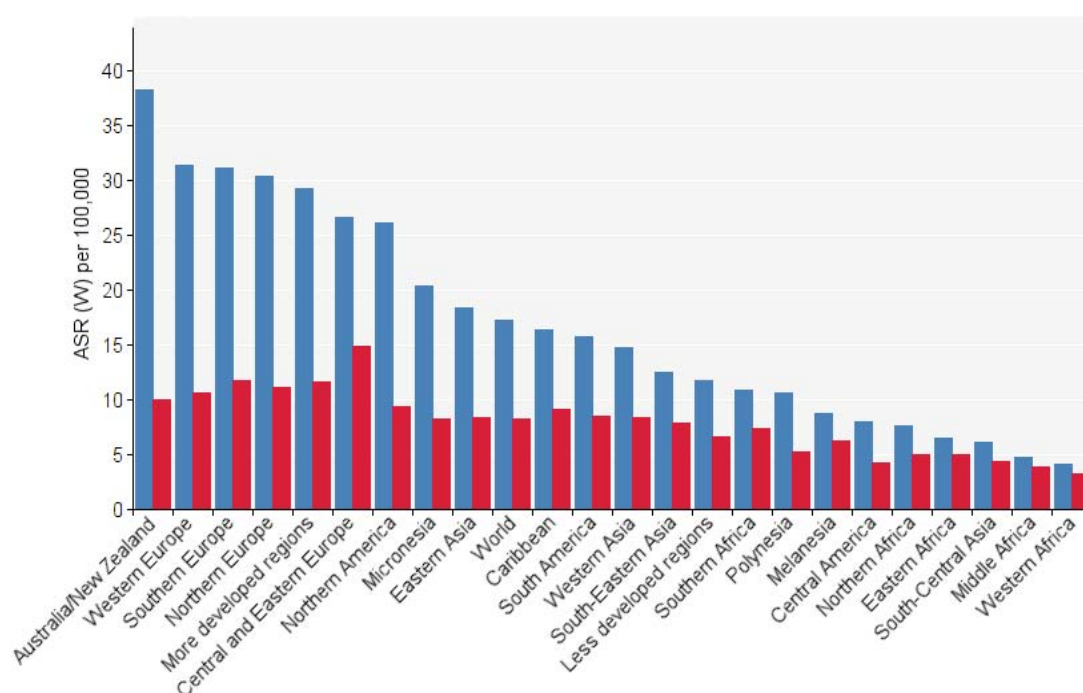


Figura 3. Distribución geográfica de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal a nivel mundial.

En España, el CCR es el segundo tumor más frecuente en las mujeres, sólo por detrás del cáncer de mama, y el tercero en incidencia en los hombres. La mortalidad es elevada, y supone la segunda localización tumoral en importancia en hombres y mujeres, causando anualmente casi 9000 defunciones por cáncer en hombres y 6000 en mujeres, según los datos del año 2012 (Figuras 4 y 5)².

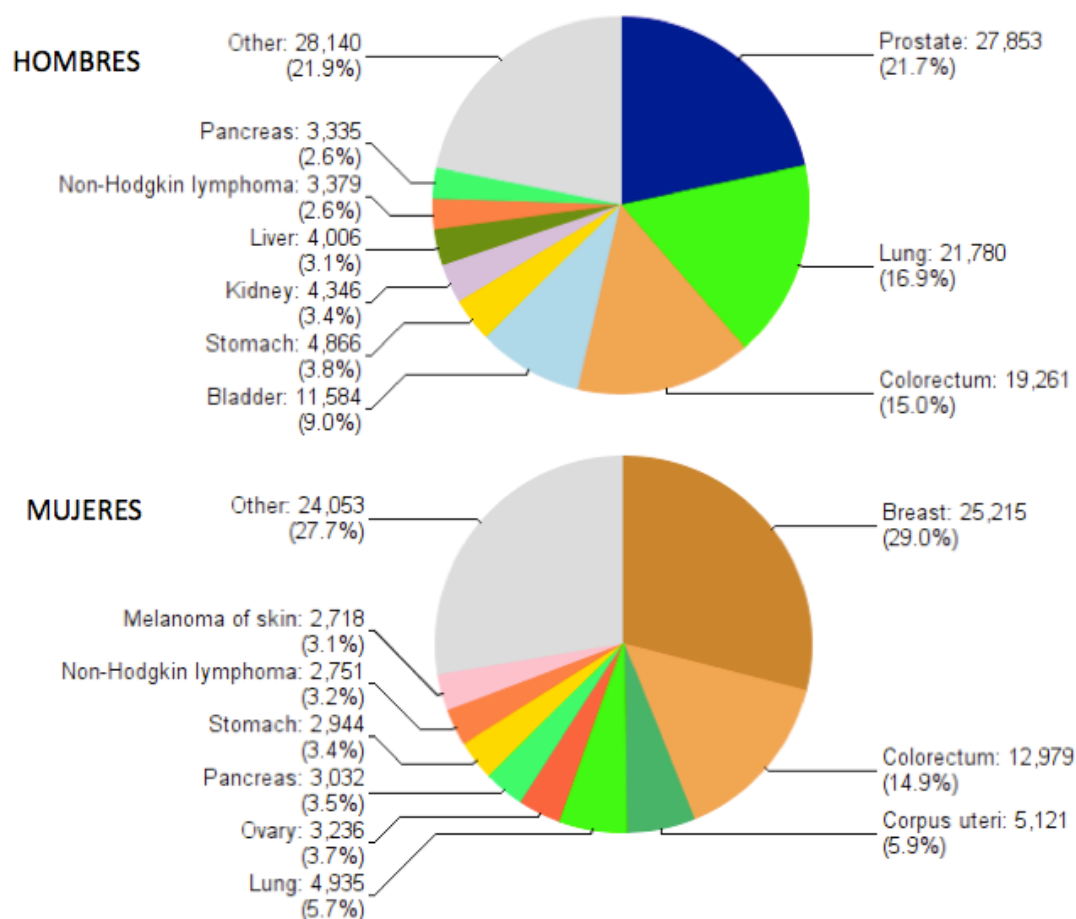


Figura 4. Incidencia anual de cáncer en España 2012, en función del sexo.

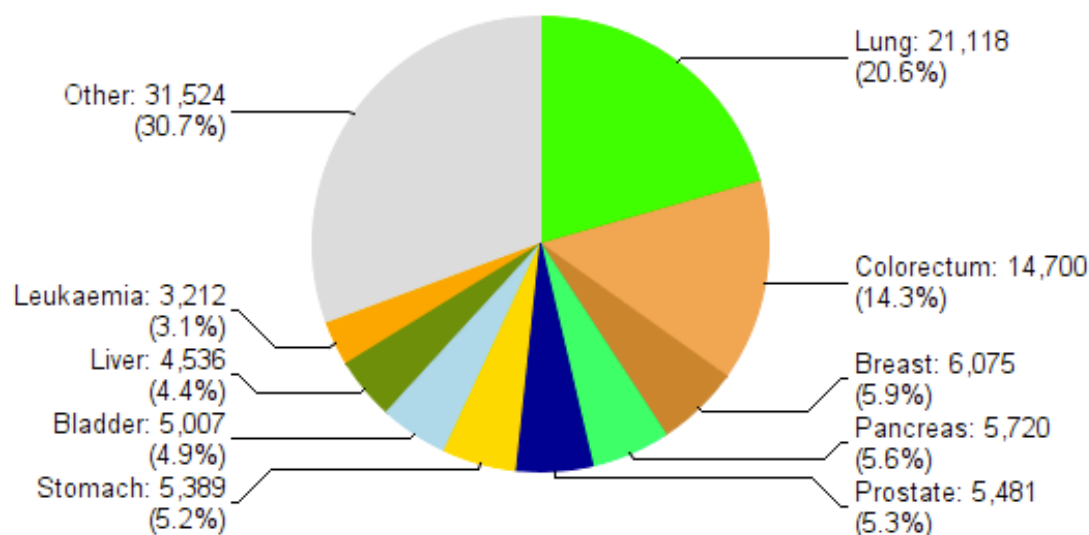


Figura 5. Numero estimado de defunciones anuales según localización tumoral en España en 2012, ambos sexos.

1.2 BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

La patogenia del CCR es muy compleja y diversa. Múltiples factores se encuentran implicados en su desarrollo. Estudios epidemiológicos han demostrado la influencia de factores ambientales y dietéticos como el sedentarismo, la obesidad, una dieta con exceso de proteínas o grasas animales o baja en fibra, entre otros, en el desarrollo de esta enfermedad^{3,4}. Por otro lado, el estudio de los síndromes de predisposición hereditaria al CCR han permitido identificar algunas alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas, también relevantes en la patogénesis del CCR esporádico.

En 1990 Fearon y Vogelstein describieron por primera vez las bases moleculares del desarrollo del cáncer colorrectal como un proceso con múltiples pasos en el que la acumulación de mutaciones llevarían a la transformación de una célula del epitelio colónico normal hasta su conversión en una célula tumoral⁵. Las mutaciones en el gen APC iniciarían la secuencia de transformación adenoma-carcinoma, mientras que otras como p53 ocurrirían de forma más tardía⁶. (Figura 6)

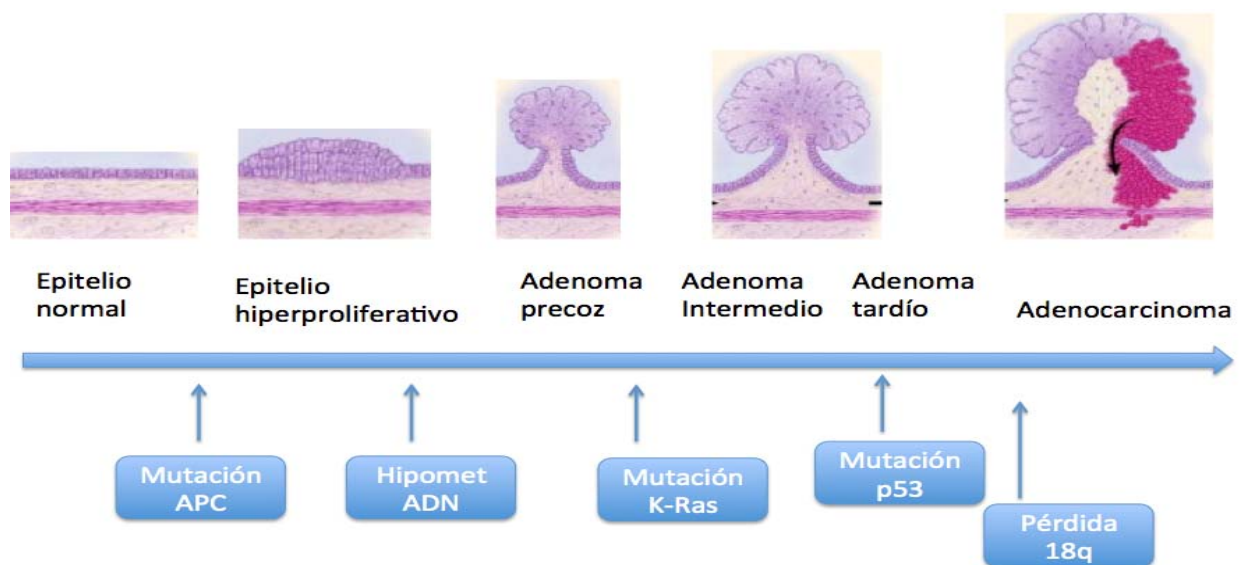


Figura 6. Secuencia clásica adenoma-carcinoma en el cáncer colorrectal.

Actualmente sabemos que las alteraciones genéticas en el CCR se pueden producir principalmente mediante tres vías que se caracterizan por distintas manifestaciones clínico-patológicas y moleculares^{7,8}: 1) la vía de inestabilidad cromosómica (CIN) o vía supresora, 2) la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) o vía mutadora y 3) la vía de fenotipo metilador o vía serrada.

1.2.1. Inestabilidad cromosómica (CIN)

Es la vía más común y la mejor estudiada, representado el 85% del CCR. Este tipo de tumores pueden ser hereditarios, en cuyo caso se asocian a la poliposis adenomatosa familiar, o esporádicos. Los tumores de esta vía son tumores aneuploides con múltiples alteraciones cariotípicas. Son muy frecuentes las pérdidas alélicas (p.ej. en los cromosomas 8p, 17p y 18q) que dan lugar a la pérdida de expresión de genes supresores de tumores como APC, P53, o SMAD4, u otros genes implicados en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica durante la replicación celular. Al contrario que en otros cánceres, las amplificaciones en el número de copias de un gen o los reordenamientos génicos no son muy frecuentes en el CCR.

1.2.2. Inestabilidad de microsatélites (MSI)

Esta vía representa una forma de inestabilidad genética responsable de aproximadamente el 15% del CCR esporádico y de más del 95% del cáncer de colon familiar no polipósico (síndrome de Lynch). La inestabilidad de microsatélites se produce por la ausencia de actividad en el sistema de reparación de desapareamientos del ADN (Mismatch repair-MMR). Cuando este sistema no funciona la tasa de mutaciones de la mucosa colorrectal aumenta

hasta 100 veces⁹, y estas suceden predominantemente en una serie de secuencias mono- o dinucleótidas altamente repetidas generalmente en regiones no codificantes del genoma (microsatélites), dando lugar a su manifestación fenotípica más característica (la inestabilidad de microsatélites). El sistema MMR está compuesto por múltiples proteínas que interaccionan entre sí, entre las que destacan MSH2 (MutS homóloga) y MLH 1 (MutL homóloga).¹⁰

Algunas manifestaciones clínicas frecuentes cuando el CRC se desarrolla por esta vía son las siguientes: localización en el colon proximal, pobre diferenciación tumoral, subtipo histológico mucinoso, frecuente infiltración linfocitaria. Suele asociarse con un pronóstico más favorable que los que se desarrollan a través de la vía CIN.¹¹

El CCR familiar no polipósico se produce por una mutación en la línea germinal de uno de los componentes del sistema MMR. En el 95% de los casos las mutaciones están presentes en hMLH1 y hMSH2. La mayoría de los casos esporádicos se deben a silenciamiento epigenético del gen hMLH1 por metilación de su promotor, lo que lleva a la represión de su expresión. Con mucha frecuencia presentan también una mutación del oncogén BRAF.^{12, 13} Este subgrupo de CCR con MSI presenta también características del fenotipo metilador/vía serrada, siendo una combinación de ambas vías como se describe más adelante.

1.2.3. Fenotipo metilador - Vía serrada.

El fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) consiste en la hipermetilación aberrante de secuencias de dinucleótidos CpG localizados en regiones promotoras de distintos genes supresores de tumores, generalmente implicados en la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis, la reparación del

ADN, la invasión y la adhesión. La metilación de la región promotora de estos genes da lugar al silenciamiento de su expresión. En función del número de marcadores metilados, este fenotipo puede dividirse en CIMP-alto y CIMP-bajo.

La mutación en el oncogén BRAF se encuentra presente frecuentemente en los CIMP-alto. El 90% de estas mutaciones se encontraron en adenomas sésiles serrados, y no en los adenomas tradicionales. Esta mutación ocurre de manera precoz en esta vía y se asocia con un estado de latencia llamado senescencia. Los adenomas serrados y la mutación BRAF suelen presentar características de CIMP-alto y MSI por lo que se ha establecido que en los tumores esporádicos, los CCR con CIMP- alto y MSI provienen de la vía serrada¹⁴. Los CIMP- bajo parecen tener un fenotipo diferente con un bajo nivel de metilación del ADN.¹⁵

En los últimos años, el desarrollo de tecnologías avanzadas de secuenciación y análisis nos ha permitido tener un conocimiento más detallado de las alteraciones moleculares del CCR.^{16,17} Recientemente, el *Cancer Genome Atlas* (TCGA) *Network* ha publicado la caracterización molecular del CCR¹⁸. En este estudio se llevó a cabo el análisis genómico de 276 muestras, realizando secuenciación del exoma, análisis del número de copias de ADN, análisis del perfil de metilación, y de la expresión de RNA y microRNA. En este estudio se documentó que el 16% de los CCR estaban hipermutados: 3/4 partes de ellos por hipermetilación y silenciamiento de MLH1, y una cuarta parte de ellos presentaban mutaciones somáticas del sistema MMR o de la polimerasa ϵ (POLE). Además de las mutaciones esperadas en los genes APC, TP53, SMAD4, PIK3CA y KRAS, se documentaron mutaciones en ARID1A, SOX9 y FAM123B. También se identificaron amplificaciones potencialmente abordables con tratamiento farmacológico como ERBB2 e IGF2, y traslocaciones cromosómicas

que fusionaban NAV2 con miembros de la vía Wnt como TCF7L1. Análisis integrativos demostraron que MYC juega un importante papel regulador de la transcripción en estos tumores.

En los últimos años, diferentes grupos han propuesto varias clasificaciones moleculares del CCR, basadas en perfiles de transcripción. Sin embargo, presentan una importante heterogeneidad tanto metodológica como en las fuentes de datos^{19,20} que hacen que no sean comparables. Por ello, el Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) ha propuesto crear una clasificación molecular unificada²¹. Tras analizar 30 cohortes de pacientes con más de 4000 muestras, el CRCSC estableció cuatro subtipos moleculares homogéneos de cáncer colorrectal (CMS1-4) en función de las similitudes en las características clínicas, patológicas y moleculares. Un quinto subgrupo, que supone el 20% de los pacientes, engloba a aquellos que no podían ser clasificados en ninguno de los grupos anteriores. (Tabla 1)

Subtipo	Frecuencia	Características clínicas	Características moleculares
CMS-1	13%	Mujeres Edad avanzada Colon derecho	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad microsatélites. • Hipermutados • BRAF mutado • Activación inmune.
CMS-2	35%	Colon izquierdo	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo epitelial. • Estabilidad microsatélites • Inestabilidad cromosómica. • Mutación TP53 • Activación WNT/MYC vía
CMS-3	11%		<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad en inestabilidad cromosómica y de microsatélites. • Mutación de KRAS. • Sobreexpresión de IGFBP2.
CMS-4	20%	Jóvenes. Estadio avanzado	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo mesenquimal • Alta inestabilidad de microsatélites. • Activación de TGFβ/VEGF • Sobreexpresión de NOTCH3

Tabla 1. Clasificación molecular del Cáncer Colorrectal.

A parte de proporcionar un mayor conocimiento sobre la biología del cáncer colorrectal, la identificación de mutaciones genéticas específicas responsables de la tumorigénesis del cáncer colorrectal, influye de forma directa en el manejo clínico. Algunas de estas mutaciones están siendo estudiadas como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de estos pacientes. Actualmente, las mutaciones activadoras de KRAS y NRAS determinan la ausencia de respuesta al tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR).

1.3 PRESENTACION CLÍNICA, DIAGNÓSTICO y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON.

La presentación clínica del cáncer de colon depende del estadio y la extensión de la enfermedad. Con frecuencia puede cursar sin síntomas, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes en tumores de gran tamaño o en estadios avanzados de la enfermedad. En general, son síntomas poco específicos (alteraciones en el ritmo intestinal (diarrea, estreñimiento), hematoquecia, dolor abdominal, astenia o pérdida de peso), aunque también pueden debutar como una urgencia quirúrgica (perforación u oclusión intestinal).

Ante la sospecha de cáncer de colon, una adecuada historia clínica y exploración física completa son necesarias. Analíticamente el hallazgo más frecuente es la existencia de anemia microcítica. Las enzimas hepáticas pueden también verse alteradas en el caso de enfermedad metastásica hepática. El marcador sérico CEA (antígeno carcinoembrionario) es útil como marcador pronóstico y para el seguimiento post-operatorio. La técnica diagnóstica fundamental es la colonoscopia. Esto permite la localización de la lesión, toma de biopsias y detección de posibles tumores sincrónicos o lesiones premalignas.

Una vez que existe el diagnóstico de cáncer de colon, el estudio debe completarse para evaluar la extensión local y descartar enfermedad a distancia. Está indicada la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) abdómino-pélvico y una radiografía o TAC de tórax. En el caso del cáncer de recto se recomienda, además, la realización de una resonancia magnética (RM) pélvica y/o una ecoendoscopia rectal para una valoración más precisa de la extensión locoregional de la enfermedad, lo cual es esencial para determinar el tratamiento adyuvante más adecuado.^{22,23}

El estadiaje del cáncer colorrectal se realiza de acuerdo a las características patológicas y clínicas de la enfermedad. Se hace de acuerdo al *American Joint Cancer Committee (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) TNM classification, 7ª edición*.²⁴ (Tabla 2).

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade a través de la muscular propia en los tejidos pericorectales.
T4a	Tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral.
T4b	Tumor invade directamente o está adherido a otros órganos o estructuras.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Existen metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	-Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	-Metástasis en de 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	-Depósitos de tumor satélites en la subserosa o en tejidos no peritonealizados.
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales. (a: 4-6, b: ≥ 7)
Metástasis a distancia (M)	
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia.
M1a	-Metástasis confinadas en un órgano.
M1b	-Metástasis en más de un órgano o en el peritoneo.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tabla 2. Estadificación cáncer colorrectal TNM,AJCC/UICC, 7ª edición.

1.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO

El tratamiento fundamental del cáncer de colon localizado es la cirugía. En función del estadio tumoral, se evaluará el riesgo de recaída y la necesidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia. La quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas +/- oxaliplatino reduce el riesgo de recidiva tumoral un 5-15% en pacientes con CCR estadios II-III^{25,26}. El manejo de la enfermedad localizada se encuentra resumido en la Figura 7.

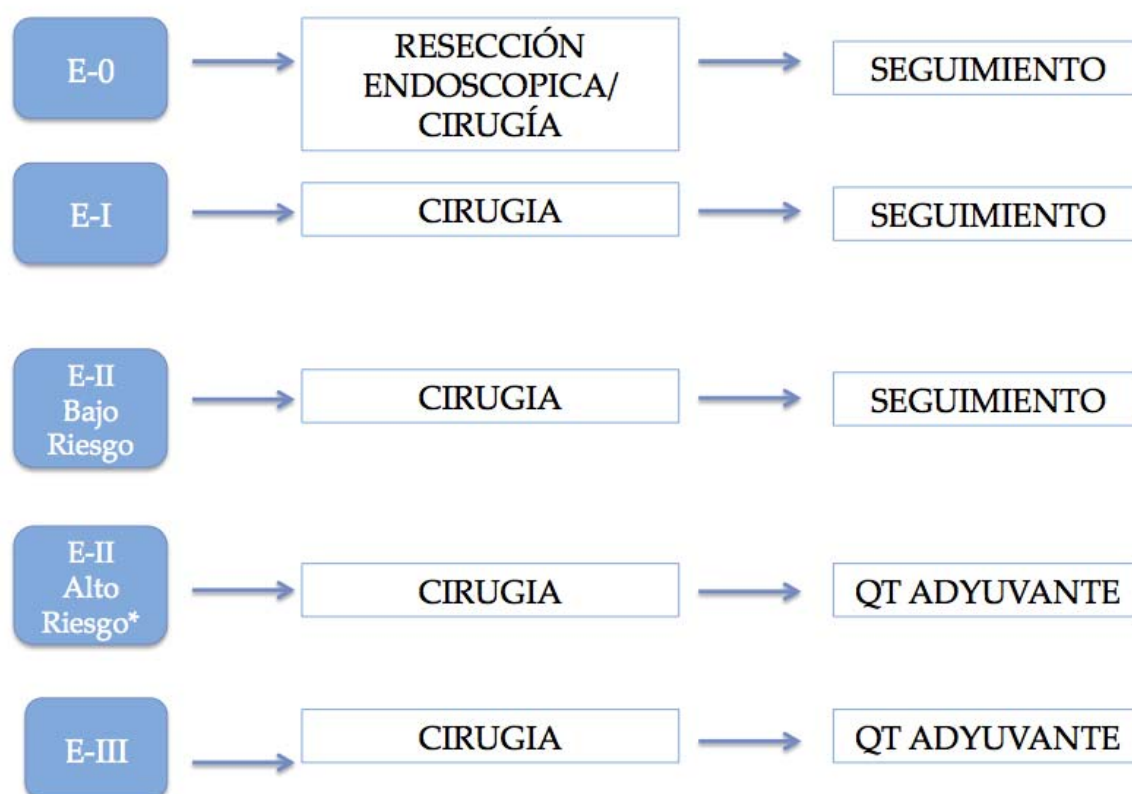


Figura 7. Algoritmo de manejo del cáncer de colon localizado. E: estadio; QT: quimioterapia; *Alto Riesgo: si <12 gg linfáticos resecados, pobremente diferenciado, T4, obstrucción o perforación intestinal, invasión linfovascular o perineural +.

1.5 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO (CCRm)

Aproximadamente el 70-75% de los pacientes con CCR, presentan enfermedad localizada al diagnóstico. A pesar de un tratamiento adecuado con cirugía y quimioterapia, el 40-50% de ellos sufrirá una recaída de la enfermedad con metástasis a distancia (metástasis metacrónicas). Además, un 25-30% de los casos debutan al diagnóstico con enfermedad metastásica (metástasis sincrónicas). De forma que, en total, cerca del 50-60% de los pacientes diagnosticados con cáncer de colon presentarán enfermedad metastásica a lo largo de la evolución de la enfermedad²⁷. Los órganos más frecuentemente implicados en la afectación metastásica son el hígado y el pulmón. Cuando existe afectación metastásica, en el 80% de los casos la enfermedad es irresecable y el tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica²⁸. Sin tratamiento, la expectativa de vida de estos pacientes es de aproximadamente 6-8 meses. El empleo de quimioterapia paliativa ha demostrado una mejoría significativa en la supervivencia global (SG) y la calidad de vida de estos pacientes, en comparación con el tratamiento de soporte exclusivo. En el año 2000, un meta-análisis realizado por la Cochrane, analizó un total de 13 ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo un total de 1365 pacientes, en los que se comparaba el uso de quimioterapia frente a tratamiento de soporte exclusivamente. El resultado mostró un claro beneficio a favor de la quimioterapia, con una reducción del riesgo de muerte del 35% (IC 95% 24-44%) y un beneficio absoluto en SG del 16%. El incremento medio de la SG fue de 3.7 meses²⁹.

En los últimos 20 años, el pronóstico de estos pacientes ha mejorado de forma muy importante. Esto se debe principalmente a la aparición de nuevos fármacos, que han permitido aumentar significativamente la expectativa de vida

de estos pacientes, con medianas de supervivencia global que hoy en día superan los 24 meses^{30,31,32}.(Figura 8).

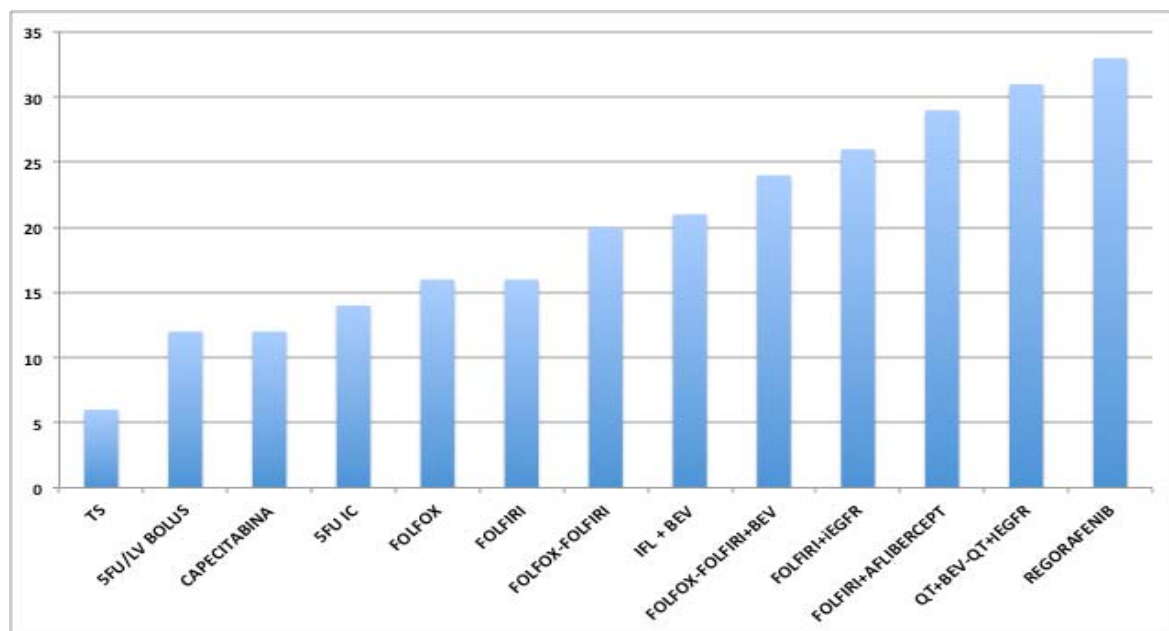


Figura 8. Desarrollo de la quimioterapia sistémica en el CCRm.

En el momento actual, disponemos de múltiples fármacos aprobados por las autoridades sanitarias para el tratamiento del CCRm, que pueden utilizarse como agentes únicos o en combinación, y se encuentran resumidos en la *Tabla 3*.

Tipo de Fármaco	Principio Activo
-----------------	------------------

Citotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoropirimidinas <ul style="list-style-type: none"> - i.v.: 5-fluorouracilo. - oral: capecitabina, tegafur • Oxaliplatino • Irinotecán • Raltitrexed • TAS102
Agentes Diana	
- Antiangiogénicos	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab • Aflibercept • Ramucirumab
- Inhibidores de EGFR	<ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab • Panitumumab
- Inhibidores multi-quinasa	<ul style="list-style-type: none"> • Regorafenib

Tabla 3. Resumen de Fármacos aprobados para el tratamiento del CCRm.
EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; i.v.: intravenoso.

1.5.1 Tratamiento con Fluoropirimidinas (FP)

En 1957 Heidelberger y su equipo de la Universidad de Wisconsin, descubrieron el potencial uso del 5-fluorouracilo (5-FU) como agente antitumoral, al observar su capacidad de bloquear la división celular, mediante la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos³³. A través de una serie de complejas vías metabólicas, los derivados del 5FU producen la inhibición de la timidilato sintetasa, enzima limitante de la síntesis de novo de la deoxitimidina-monofosfato (dTMP), necesaria para la síntesis de ADN. Desde su descubrimiento inicial, se han desarrollado múltiples esquemas de 5FU: en bolo, en bolo con ácido folínico o leucovorin (LV) o en infusión continua con o sin LV. Durante casi 30 años el 5FU fue el único fármaco útil en el tratamiento del

CCRm, y todavía hoy en día sigue siendo un fármaco fundamental en el tratamiento de esta enfermedad.

Inicialmente el 5-FU intravenoso (iv) se administraba en bolo con dosis y esquemas de administración variables. Los datos de los estudios incluidos en dos meta-análisis, mostraban una tasa de respuestas (TR) del 11%, con una mediana de supervivencia de 9 meses^{34,35}. El ácido folínico aumenta el efecto citotóxico de 5-FU mediante la interacción con la enzima timidilato sintetasa, formando un complejo más estable que prolonga la inhibición de esta enzima por el 5-FU³⁶. La modulación del 5-FU con ácido folínico incrementa así la actividad antitumoral del fármaco aunque a expensas de una mayor toxicidad sobre los tejidos sanos. Un meta-análisis que analiza 9 estudios aleatorizados, comparando 5FU-LV vs 5FU monoterapia, y que incluía 1381 pacientes con CCRm, mostró un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas (23 vs 11%, $p=0,023$), y la SG a un año (47 vs 37%) para la combinación de 5-FU con LV³⁹. Por ello, 5FU/ LV pasó a considerarse el nuevo estándar de tratamiento. Posteriormente, y debido a la corta vida media del 5-FU en plasma, se desarrollaron esquemas de 5-FU en infusión continua (i.c.) para mejorar la eficacia del fármaco aumentando la exposición al mismo. Existen distintos esquemas de i.c. de 24, 48 horas y dosis bajas semanales. Tanto en meta-análisis como en ensayos clínicos fase III, los esquemas de infusión continua han demostrado mejorar discretamente la eficacia del fármaco, tanto en términos de TR como de supervivencia libre de progresión (SLP),³⁷ pero sobre todo han demostrado ser mejor tolerados, reduciendo de manera importante la toxicidad hematológica y gastrointestinal. Dentro de los esquemas de administración en i.c. está el esquema de De Gramont. De Gramont y cols compararon en un ensayo fase III el esquema de 5-FU 425 mg/m² + LV 20

mg/m², en bolo, durante 5 días, cada 4 semanas, frente al esquema bisemanal de combinación de LV 200 mg/m² en infusión de 2 horas, seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo y 5-FU 600 mg/m² en i.c. de 22 horas los días 1 y 2 cada 14 días. Se incluyeron un total de 448 pacientes con CCRm, obteniendo una TR de 32,6 vs 14,4 %, p=0,0004, a favor del brazo en i.c. La SLP también fue superior para el esquema de administración en i.c. (27,6 vs 22 semanas, p=0,0012), con una tendencia a una mejor SG, sin diferencias estadísticamente significativas.^{38,39}

Sin embargo, estos fármacos presentan el inconveniente de necesitar para su administración una vía de acceso central, y la infusión continua durante 46-48 horas en los regímenes más comúnmente utilizados. Por ello, intentando mejorar la comodidad del paciente, se desarrollaron fluoropirimidinas orales como la *capecitabina* o el *tegafur*. *Capecitabina* es un profármaco de 5FU, con administración oral, rápidamente absorbida a nivel gastrointestinal y metabolizada a 5FU de manera preferencial en el tejido tumoral mediante una cascada enzimática, con lo que se disminuye la exposición sistémica y mejora la seguridad. Un análisis conjunto de dos ensayos clínicos fase III que comparaban Capecitabina con 5FU intravenoso⁴⁰, mostró resultados equivalentes en tiempo a la progresión (TTP) 4.6 vs. 4.7 m, (HR= 0.997, p=0.95) y SG 12.9 vs 12.8m, (HR=0.95, p=0.48) para capecitabina y 5FU respectivamente. Tegafur, otro profármaco oral de 5FU, también ha demostrado su equivalencia terapéutica a la forma intravenosa. Un meta-análisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban tegafur con 5FU bolus/LV, no mostró diferencias significativas en SG ni en TR entre los dos esquemas. Sin embargo, el perfil de toxicidad fue más favorable para el fármaco oral, con una menor incidencia de mucositis, neutropenia febril e infecciones (p<0.01)⁴¹.

1.5.2. Tratamiento con Poliquimioterapia

A principios del año 2000, la adición de dos nuevos fármacos, irinotecán y oxaliplatino, a los esquemas de 5FU/LV supuso un hito fundamental en el desarrollo del tratamiento del CCRm. La incorporación de estos fármacos demostró aumentos clínica y estadísticamente significativos en TR, SLP y SG que alcanzaba los 17- 20 meses en diferentes estudios^{42,43,44}.

Irinotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I, descubierto en Japón a finales de los años 80. Saltz et al, demostraron en un estudio fase III que la combinación de irinotecan/5FU y leucovorin (IFL) presentaba un aumento significativo en la SLP (7 m vs. 4.3m, $p=0.004$) y de la SG (14.8 m vs. 12.6m, $p=0.04$), frente a 5FU/LV en el tratamiento de primera línea del CCRm. Otros esquemas con administración de irinotecán y 5FU/LV en infusión continua (i.e. FOLFIRI), mostraron también aumentos significativos de SG, SLP y TR, con un perfil de toxicidad más favorable que la administración en bolo, constituyendo actualmente los esquemas más comúnmente empleados⁴².

El *oxaliplatino* es el único derivado del platino que ha mostrado actividad en el CCR. Inicialmente, De Gramont y cols mostraron un aumento significativo en la TR (21.9% vs. 50%, $p=0.0001$) y SLP (6.2 vs 9 meses, $p=0.0001$) al añadir oxaliplatino a esquemas de 5FU/LV en i.c. (FOLFOX) en un estudio fase III en el que se incluyeron 420 pacientes con CCRm que no habían recibido ningún tratamiento de quimioterapia previo⁴⁵. Posteriormente, varios estudios fase III confirmaron estos resultados, mostrando aumentos estadísticamente significativos en la TR, que oscila entre el 45-51% y SLP, que alcanza los 8-9 m, con datos de SG entre los 16 y 19 meses^{43,46}.

Además dos estudios fase III mostraron que ambas combinaciones de FP con oxaliplatino o irinotecán eran igual de efectivas cuando se administraban como primera línea de tratamiento. No se observaron diferencias en SG cuando el esquema de combinación de FP y oxaliplatino (FOLFOX) se administraba como primera línea de tratamiento, seguida de la combinación de FP e irinotecán (FOLFIRI) o si se hacía con la secuencia inversa^{47,48}. Por lo tanto los esquemas de tratamiento que combinan FP con uno de estos dos fármacos (FOLFOX o FOLFIRI) se consideran la piedra angular del tratamiento antineoplásico de primera línea del CCRm.

Finalmente, también se ha evaluado la combinación simultánea de los tres fármacos (esquema conocido como FOLFOXIRI que incluye 5FU, oxaliplatino e irinotecan) con resultados contradictorios. Por un lado, un estudio italiano en el cual se incluyeron 244 pacientes randomizados a recibir la triple terapia (FOLFOXIRI) o el tratamiento convencional FOLFIRI observó diferencias significativas a favor del FOLFOXIRI tanto en índice de respuestas tumorales como en supervivencia, estos resultados no fueron confirmados en otro estudio de similar diseño (FOLFOXIRI versus FOLFIRI) llevado a cabo en una población similar de pacientes^{49,50}. Por otro lado ambos estudios, como era esperable, observaron un incremento sustancial de la toxicidad en los pacientes tratados con los 3 fármacos, fundamentalmente gastrointestinal (20-27% de los pacientes desarrollaron diarrea severa grado 3-4) y hematológica (35-50% de los pacientes desarrollaron neutropenia severa grado 3-4). Por todo ello, muchos clínicos consideran preferible la administración secuencial de los 3 fármacos a su administración simultánea.

1.5.3. Tratamiento con Antiangiogénicos

El conocimiento de la angiogénesis como uno de los pilares fundamentales en el desarrollo y proliferación tumoral, propició el interés por desarrollar terapias dirigidas al bloqueo de la formación de la vasculatura tumoral, que pudieran potenciar los efectos de la quimioterapia.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea la angiogénesis mediante la unión al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), un ligando del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR). (Figura 9).

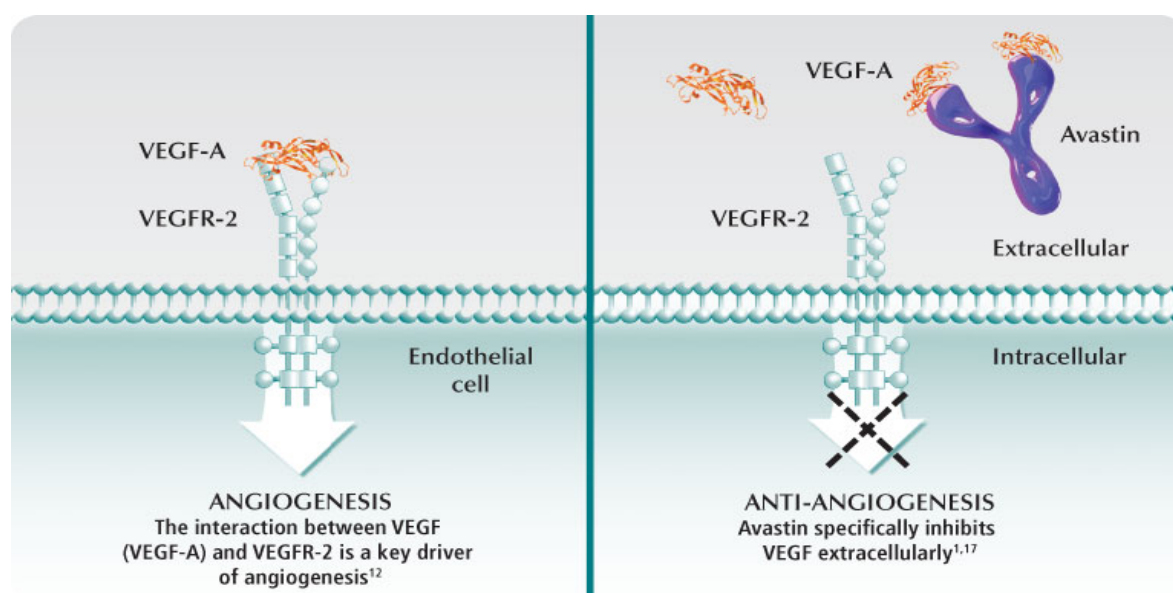


Figura 9. Mecanismo de acción de bevacizumab. VEGF-A: factor de crecimiento del endotelio vascular A; VEGFR-2: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular-2.

La eficacia de bevacizumab se demostró inicialmente en un estudio fase III que aleatorizó a los pacientes a recibir IFL o IFL en combinación con bevacizumab. La adición del antiangiogénico mejoró de forma significativa la SG (20.3m vs. 15.6, $p < 0.001$), la SLP (10.6m vs 6.2, $p < 0.001$) y la TR (44.8% vs 34.8%, $p = 0.004$) en comparación con el esquema de IFL⁵¹. En combinación con esquemas de FP y oxaliplatino, bevacizumab también ha demostrado aumentos

en la TR y la SLP, sin diferencias en la supervivencia global^{52,53}. La adición del antiangiogénico a esquemas de fluoropirimidinas en monoterapia, tanto oral como intravenosa, también ha demostrado beneficio clínico con aumentos en la SLP y TR^{54,55,56}. Tanto las guías europeas como americanas recomiendan la adición de bevacizumab a los esquemas de primera línea (FOLFOX, FOLFIRI o FP monoterapia) basándose en la evidencia de los ensayos clínicos disponibles y meta-análisis^{57,58}.

Bevacizumab ha demostrado también su eficacia tras la progresión al tratamiento de primera línea, independientemente de haber recibido o no el fármaco previamente. En un estudio fase III realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 820 pacientes que habían progresado a una primera línea de tratamiento sin haber recibido antiangiogénicos previamente fueron aleatorizados a recibir quimioterapia con FOLFOX, bevacizumab o la combinación de ambos. Los resultados mostraron un beneficio estadísticamente significativo para la combinación de FOLFOX y bevacizumab, con una SLP de 7.3 meses y una SG de 12.9 meses⁵⁹. Recientemente, el beneficio de mantener bevacizumab en segunda línea tras la progresión en primera línea a un esquema de quimioterapia y bevacizumab fue también demostrado en el estudio ML18147. En este estudio, pacientes con CCRm que habían recibido FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab en primera línea, recibían el esquema de quimioterapia que no hubieran recibido previamente y eran aleatorizados a recibir o no bevacizumab en segunda línea. Los resultados mostraron un aumento de la SLP de 5.7 frente a 4.1 m (HR=0.68, p<0.0001) y de SG de 11.2 m vs. 9.8 (HR=0.81, p<0.0062) a favor del grupo con el antiangiogénico. Un estudio de similar diseño llevado a cabo por el grupo italiano, ha confirmado también estos resultados^{60,61}.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante, formada por los sitios de unión a VEGF del dominio extracelular del VEGFR-1 y VEGFR-2, fusionados con la fracción constante de la inmunoglobulina humana IgG1. Actúa por tanto como un receptor soluble, con fuerte afinidad por factores solubles como VEGF-A, VEGF-B y PlGF (factor de crecimiento placentario) que hace que se una fuertemente a ellos y bloquee su acción, impidiendo que se unan a sus receptores, lo que proporciona una marcada actividad antiangiogénica⁶² (Figura 10).

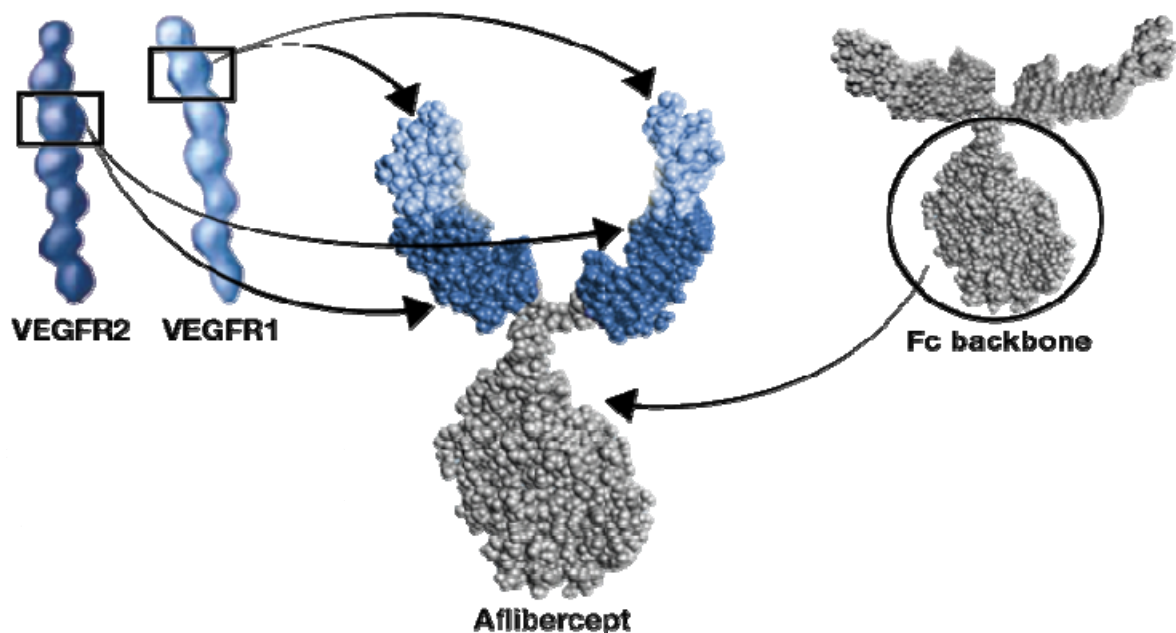


Figura 10. Molécula de Aflibercept. VEGFR2: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular-2; VEGFR1: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular-1.

Aflibercept mostró su actividad en el ensayo clínico fase III VELOUR, en el que se aleatorizaron pacientes con CCRm que habían progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en oxaliplatino, a recibir

FOLFIRI + placebo o FOLFIRI en combinación con Aflibercept. La adición de este fármaco a la quimioterapia, supuso un aumento significativo de la TR (19.8% vs 11.1, $p < 0.001$), SLP (6.9 m vs 4.6m, HR=0.76, $p = 0.0001$) y SG (13.5 m vs 12 m, HR=0.82, $p = 0.003$) en comparación con la rama de quimioterapia solo. Estos datos han llevado a la aprobación del fármaco en combinación con FOLFIRI tras progresión a una terapia inicial con esquemas basados en oxaliplatino⁶³.

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido frente a VEGFR-2, que impide la unión de su ligando natural VEGF. Ha sido recientemente aprobado por la EMA como tratamiento para el adenocarcinoma gástrico y de la unión esófago-gástrica metastásico. En CCRm, la combinación de ramucirumab más FOLFIRI en pacientes que habían progresado a primera línea de tratamiento con 5FU, oxaliplatino y bevacizumab, ha demostrado mejorar significativamente la SG (13.3 frente a 11.7 meses; HR=0.84, $p = 0.02$) y la SLP (5.7 vs 4.5 meses; HR=0.79, $p = 0.0005$) comparado con placebo y FOLFIRI⁶⁴. Los efectos secundarios más frecuentes fueron los esperables de la combinación de la QT basada en irinotecan con el tratamiento antiangiogénico (neutropenia, diarrea, astenia e hipertensión). Este fármaco ha sido aprobado por la agencia americana del medicamento (FDA o Food & Drug Administration) para el tratamiento de 2ª línea del CCRm, y está siendo evaluado en el momento actual por la EMA (agencia europea del medicamento).

1.5.4. Tratamiento con inhibidores de EGFR

La vía EGFR/RAS/MAPK se encuentra frecuentemente activada en el CCR. Actualmente existen dos fármacos, **Cetuximab**, un anticuerpo monoclonal

quimérico IgG1 y **Panitumumab** un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humanizado, dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), que inhiben esta vía de señalización. (Figura 11)

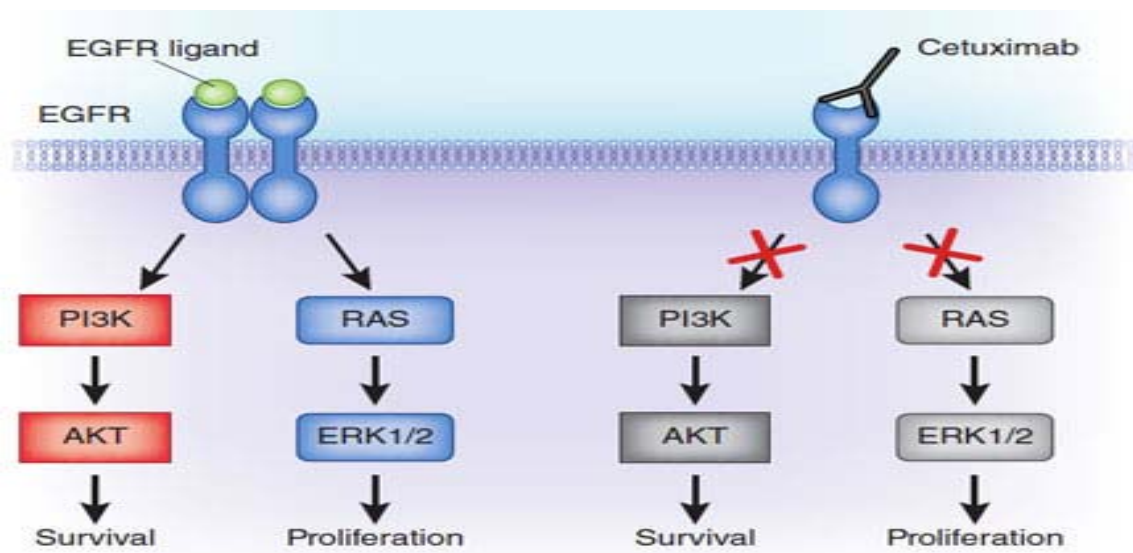


Figura 11. Mecanismo de acción de los inhibidores de EGFR.

Actualmente sabemos que las mutaciones activadoras en KRAS y NRAS activan la vía de RAS-RAF-ERK y son predictivas de resistencia al tratamiento con inhibidores de EGFR (iEGFR). Las mutaciones más frecuentes, y las únicas conocidas hasta hace poco, son las encontradas en el exón 2 de KRAS (codones 12,13).^{65, 66, 67} Sin embargo, recientemente, el estudio retrospectivo de muestras de CCRm, procedentes de ensayos clínicos fase III que evaluaban la eficacia de iEGFR, en los que se ha llevado a cabo un análisis extendido de mutaciones de RAS, ha demostrado que la presencia de mutaciones, no sólo en el exón 2 de KRAS, sino en los exones 3 y 4 de KRAS y en los exones 2-4 de NRAS son también predictoras de ausencia de respuesta al tratamiento con iEGFR^{68,69}. En total esto supone aproximadamente el 60% de los tumores de CCRm. Por ello las guías clínicas internacionales consideran hoy en día obligatorio la detección de todas las mutaciones de RAS previo al inicio de

tratamiento con iEGFR y el uso de Cetuximab y panitumumab queda restringido a aquellos pacientes nativos o sin mutaciones en RAS.

Los iEGFR han demostrado ser efectivos tanto al añadirse a los principales esquemas de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) en primera y segunda línea de tratamiento, como en monoterapia en pacientes refractarios a quimioterapia^{69,70,71,72}. En el estudio CO17, los pacientes con CCRm refractarios a tratamiento convencional, fueron aleatorizados a recibir cetuximab vs tratamiento de soporte. El tratamiento experimental produjo una mejoría tanto en la SLP (3.7 vs 1.9 m, HR =0.40, p<0.001) como en la SG (9.5 vs 4.8 m, HR=0.55, p<0.001)⁶⁶. Panitumumab demostró también su eficacia en un estudio fase III, en el que pacientes con CCRm resistentes a tratamientos previos eran aleatorizados a recibir panitumumab vs tratamiento de soporte. Los pacientes tratados con el iEGFR presentaron un aumento significativo en la SLP (12.3 vs 7.3 m, HR=0.45, p<0.0001), sin diferencias significativas en SG (8.1 vs 7.6 m, HR 0.99,ns), probablemente debido a la alta proporción de pacientes asignados a la rama de placebo que recibieron tratamiento con panitumumab a la progresión;**Error! Marcador no definido..** La no inferioridad de panitumumab respecto a cetuximab ha sido demostrada recientemente en el estudio fase III ASPECCT, donde pacientes con CCRm, refractarios a quimioterapia se aleatorizaron a recibir panitumumab o cetuximab. Ambos grupos presentaron una SG similar de 10.4 y 10 meses, respectivamente (HR=0.97, IC 95%=0.84-1.11), sin diferencias en el perfil de toxicidad⁷³.

En segunda línea, la adición tanto de cetuximab como panitumumab a esquemas con irinotecán demostró aumentos significativos en la TR y SLP, frente a la quimioterapia sola, aunque sin diferencias estadísticamente significativas en SG^{72,74}.

En primera línea, ambos iEGFR aumentan la eficacia de la quimioterapia. El ensayo PRIME aleatorizó 512 pacientes con CCRm sin mutaciones de RAS a la combinación de panitumumab y FOLFOX vs FOLFOX. El brazo de la combinación obtuvo un aumento significativo de la SLP (10,1 vs 7,9 m, HR=0,72, p=0,004) y de la SG (26 vs 20,2 m, HR=0,78, p=0,04)⁷⁵. La adición de cetuximab a FOLFIRI, demostró en el ensayo clínico CRYSTAL un aumento significativo de la TR y SLP frente al grupo de quimioterapia, si bien, no existían diferencias significativas en SG⁷¹. Una actualización reciente de los resultados confirmó los resultados iniciales con una SLP de 11,4 vs 8,4 m (HR=0,56 (0,41-0,76)) a favor de la combinación de iEGFR y quimioterapia, y diferencias significativas también en SG alcanzando los 28,4 vs 20,2 meses, respectivamente (HR=0,69 (0,54-0,88))⁷⁶. Por el contrario, se desaconseja la combinación de iEGFR con esquemas de oxaliplatino con fluoropirimidians orales o intravenosas en bolo, ya que no mejoran los resultados y sí aumentan la toxicidad^{70,77,78}.

Estos estudios confirman el papel de los iEGFR en el tratamiento del CCRm tanto en primera como en sucesivas líneas de tratamiento.

1.5.5. Inhibidores multi-quinasa.

Regorafenib es un inhibidor tirosina-quinasa, con actividad frente a diferentes quinasas angiogénicas y estromales como la familia de receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR 1-3), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) o el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1). En el estudio fase III CORRECT, 760 pacientes con CCRm politratados, en progresión a todos los tratamientos estándar, fueron aleatorizados 2:1 a recibir regorafenib frente a placebo⁷⁹. La administración de regorafenib demostró un aumento significativo de la SG de 6.4

vs 5 m (HR=0.77, p=0.0052) a favor del tratamiento experimental. Estos resultados han dado lugar a su aprobación por las agencias reguladoras en aquellos pacientes con CCRm refractarios a tratamiento.

1.5.6. Otros fármacos en desarrollo

TAS-102 es un citotóxico oral que ha demostrado eficacia en pacientes con CCRm refractarios a tratamiento. Está compuesto por un análogo de nucleósidos derivado de la timidina, la trifluridina, y el inhibidor de timidina fosforilasa tipiracil en una proporción molar 1:0.5. La trifluridina se incorpora como falso metabolito al ADN, y el tipiracilo impide la degradación de la trifluridina en el tracto digestivo, mejorando así su biodisponibilidad oral. Un estudio fase II japonés demostró un aumento significativo de la supervivencia global en los pacientes tratados con TAS-102 comparados con placebo (9 vs 6.6 meses; HR=0.56; p=0.0011)⁸⁰. Más recientemente, el ensayo RECURSE de fase III ha confirmado estos resultados, con un incremento significativo de la supervivencia global en los pacientes tratados con TAS-102 comparado con placebo (7.1 vs 5.3 meses; HR=0.68 95% CI 0.58-0.81).⁸¹ La toxicidad más frecuente fue hematológica y digestiva en grado leve o moderado en la mayoría de los casos, lo que indica la seguridad del fármaco en estos pacientes politratados y habitualmente frágiles.

Los datos de eficacia de los principales estudios para el tratamiento del CCRm se encuentran resumidos en la Tabla 4.

Estudio	ESQUEMA TERAPEUTICO	N	SLP (m)	SG (m)	TR (%)
1ª LINEA					
<i>Quimioterapia</i>					
De Gramont, 1997 ³⁸	• 5FU i.c.	433	5,5	14,2	14,5
Hoff, 2001 ⁸²	• Capecitabina	605	4,3	12,5	25,8*

De Gramont, 2000 ⁴⁵	• FOLFOX	420	9	16,2	50
Díaz-Rubio, 2007 ⁸³	• XELOX	348	8,9	18,1	37
Douillard, 2000 ⁴²	• FOLFIRI	387	6,7	17,4	34,8
Fuchs, 2007 ⁸⁴	• XELIRI	430	5,8	18,9	NR
Masi, 2011 ⁸⁵	• FOLFOXIRI	244	9,8	23,4	60
QT + antiangiogénico					
Kabbinavar, 2005 ⁵⁴	• 5FU/LV+Bev	104	9,2	16,6	26,0
Tebbutt, 2010 ⁵⁵	• Capecitabina+Bev	157	8,5	18,9	38,1
Venook, 2014	• FOLFOX/FOLFIRI+Bev	559	10,8	29	54
Heinemann, 2014	• FOLFOX/FOLFIRI+Bev	295	10,4	26	65
Loupakis, 2014 ⁸⁶	• FOLFOXIRI+ Bev	508	12,1	31	65
QT + iEGFR					
Heinemann, 2014	• FOLFOX/FOLFIRI+Cmab	297	10,5	33,1	76
Venook, 2014 ³¹	• FOLFOX/FOLFIRI +Cmab	578	10,4	29,9	67
Douillard, 2014; ¡Error! Marcador no definido.	• FOLFOX+ Pmab	656	10	23,9	57
2ª LINEA					
Quimioterapia					
Tournigand ⁴⁸	• FOLFOX	220	2,5	14,2	4
	• FOLFIRI	220	4,2	10,9	15
QT + Antiangiogénico					
Giantonio, 2007 ⁵⁹	• FOLFOX + Bev	577	7,3	12,9	22,7
Van Cutsem, 2012 ⁶³	• FOLFIRI + Aflibercept	1226	6,9	13,5	19,8
Bennouna, 2013 ⁶⁰	• FOLFOX/FOLFIRI+ Bev	820	5,7	11,2	5,4
QT + iEGFR					
Peeters, 2010 ⁷²	• FOLFIRI + Pmab	597	5,9	14,5	35
3ª LINEA y sucesivas					
Inhibidores multi-kinasa					
Grothey, 2012 ⁷⁹	• Regorafenib	760	1,9	6,4	1
iEGFR					
Karapetis, 2008 ⁶⁶	• Cetuximab	230	3,7	9,5	12,8
Amado, 2008; ¡Error! Marcador no definido.	• Panitumumab	243	2,9	8,1	17
Cunningham, 2004 ⁸⁷	• Cmab+Irinotecan	329	4,1	8,6	22,9

Tabla 4. Resumen de la eficacia de los principales esquemas de QT en CCRm (incluye solo fármacos aprobados por EMA antes de Octubre de 2015). N: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; m: meses; TR: tasa de respuestas; FOLFOX: 5FU+oxaliplatino; FOLFIRI: 5FU+irinotecán; XELOX: capecitabina+oxaliplatino; FOLFOXIRI: 5FU+oxaliplatino+irinotecán; Cmab: cetuximab; Pmab: panitumumab. iEGFR: inhibidor de EGFR.

1.6. ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO EN EL CCRm

Si bien se ha visto que el acceso a todos los agentes activos para el tratamiento del CCRm impacta de manera significativa en la SG⁸⁸, la secuencia óptima de administración de los fármacos no está clara. La elección de la estrategia óptima de tratamiento, debe llevarse a cabo en el seno de un comité multidisciplinar de expertos. Es necesario un estudio individualizado de cada paciente, en el que se tenga en cuenta factores relacionados con el paciente, como el estado general, su contexto socio-familiar, la edad y comorbilidades, factores relacionados con el tumor, como la extensión de la enfermedad, carga tumoral, síntomas que produce y características moleculares, y factores relacionados con el tratamiento, como el perfil de toxicidad de los fármacos, los esquemas previamente recibidos o la intención del tratamiento.

De forma práctica, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha dividido a los pacientes en 4 categorías clínicas, a la hora de plantear el tratamiento⁸⁹. Los principales grupos y objetivos se encuentran resumidos en la Tabla 5.

♦ Grupo 0: pacientes con enfermedad metastásica resecable de inicio.

Pacientes con metástasis limitadas al hígado o el pulmón, resecables de entrada con márgenes adecuados (R0) y sin factores biológicos de mal pronóstico. La cirugía de entrada es el tratamiento principal, especialmente cuando las metástasis son limitadas en número y tamaño. En estos casos, la quimioterapia peri-operatoria tiene un papel limitado. El único estudio fase III que ha evaluado esta situación ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión, sin diferencias significativas en SG cuando se administra quimioterapia con FOLFOX antes y después de la cirugía^{90,91}.

Grupo	Presentación Clínica	Objetivo Tratamiento	Intensidad Tratamiento QT
0	Resección R0 inicial factible con metástasis pulmonares o hepáticas.	<ul style="list-style-type: none"> • Curación • Disminuir riesgo de recidiva. 	Ninguno o moderado (FOLFOX)
1	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis pulmonares o hepáticas potencialmente resecables tras QT de inducción. • Paciente con buen estado general. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor reducción tumoral posible. 	Esquema más activo de entrada.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis no resecables con: <ul style="list-style-type: none"> - Progresión tumoral rápida - Síntomas secundarios al tumor - Riesgo de deterioro rápido. - Paciente con buen estado general. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del tumor, lo más rápido posible. • Controlar la enfermedad en progresión. 	Esquema más activo de entrada.
3	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis no resecables : <ul style="list-style-type: none"> - Sin síntomas significativos - Sin riesgo de rápido deterioro clínico. - Paciente con comorbilidad o estado general no adecuado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frenar la progression. • Disminución del volumen tumoral menos importante. • Baja toxicidad lo más relevante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esperar y ver • Abordaje secuencial: inicio con monoterapia o doblete poco tóxico • Tripletes excepcionales.

Tabla 5. Grupos clínicos para la estratificación del tratamiento de primera línea. Adaptado de Schmoll et al⁸⁹. QT: quimioterapia.

♦ Grupo 1: Enfermedad potencialmente resecable con intención curativa.

En este grupo de pacientes el objetivo es disminuir la carga tumoral lo máximo posible, para permitir una cirugía de las metástasis posterior que permita una supervivencia prolongada a largo plazo o la curación de la enfermedad. Por lo tanto, debe seleccionarse el esquema de quimioterapia más

activo desde el inicio. Los datos procedentes de los ensayos clínicos sugieren que un triplete de quimioterapia, como el esquema FOLFOXIRI (5FU/LV, oxaliplatino e irinotecán) con o sin un agente biológico o la adición de un agente biológico a un doblete de quimioterapia (FOLFOX/ FOLFIRI) pueden ser las combinaciones más activas ya que han demostrado las tasas más altas de respuesta en los ensayos clínicos. Hasta la fecha no hay ensayos clínicos que comparen las diferentes estrategias de tratamiento en este subgrupo de pacientes.

♦ Grupo 2: Enfermedad metastásica no resecable.

La intención del tratamiento es paliativa. En pacientes con síntomas, una biología del tumor agresiva o carga tumoral alta, la mejor opción es un esquema de quimioterapia activo, que sea capaz de inducir una reducción del volumen tumoral importante en poco tiempo. En estos casos un doblete de quimioterapia con un agente diana es la opción más recomendada. Bevacizumab en combinación con un doblete de quimioterapia, es una opción frecuentemente adoptada en primera línea por su adecuado perfil de toxicidad, y porque permite maximizar el número de estrategias terapéuticas administrables en un paciente, incluyendo el mantenimiento de la terapia antiangiogénica en 2ª línea, y los iEGFR para la 3ª línea, ya que no existen datos de bevacizumab más allá de segunda línea. En pacientes con tumores sin mutación de RAS, otras alternativas son la administración de FOLFOX o FOLFIRI y un iEGFR. Cuál es el mejor esquema de tratamiento en la primera línea en pacientes con RAS nativo es aún un tema controvertido. Hasta la fecha se han publicado tres ensayos aleatorizados (dos fase III y un fase II) comparando la combinación de quimioterapia y bevacizumab versus quimioterapia en combinación con iEGFR. El estudio FIRE-3⁹² aleatorizó 592 pacientes a recibir FOLFIRI + cetuximab vs

FOLFIRI + bevacizumab. Los resultados no demostraron diferencias estadísticamente significativas para el objetivo principal del estudio, la tasa de respuestas, ni para la SLP que fue de 10 vs 10,3 meses ($p=0,55$) para el brazo que contenía el iEGFR y bevacizumab, respectivamente. Sin embargo, se observó un aumento estadísticamente significativo de la SG (28,7 vs 25 m, $p=0,017$) a favor de la rama con cetuximab en aquellos pacientes sin mutación de K-ras en el exón 2, beneficio que aún fue mayor en pacientes RAS nativo (exones 2, 3 y 4 de K- y N-RAS). El estudio PEAK, un pequeño ensayo fase II exploratorio, aleatorizó 285 pacientes a recibir FOLFOX en combinación con panitumumab vs la misma quimioterapia con bevacizumab. Los resultados mostraron una ausencia de diferencias significativas en SLP (10,9 vs 10,1 m, $p>0,05$) con un aumento significativo en la SG (34,2 vs 24,3 m, $HR=0,62$, $p=0,09$) a favor del brazo con el iEGFR. El estudio más grande realizado hasta la fecha es el CALGB 80405, en el que se aleatorizaron 1137 pacientes a recibir FOLFOX ó FOLFIRI con bevacizumab versus la misma quimioterapia con cetuximab. Los resultados de este estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni en SLP (10,4 vs 10,8m, $HR=1,04$, $p=0,55$) ni en SG (29,9 vs 29 m, $HR=0,92$, $p>0,05$) para el grupo con cetuximab y bevacizumab respectivamente. Por lo tanto, la mejor terapia inicial en el tratamiento de esta enfermedad sigue sin estar clara. Ambos esquemas de quimioterapia se consideran alternativas válidas.

En pacientes con una buena respuesta al tratamiento inicial, las opciones posteriores deberían replantearse en un equipo multidisciplinar. En pacientes con enfermedad oligometastásica, los tratamientos ablativos locales pueden ser una alternativa. Si esta opción no es posible, desescalar el número de agentes quimioterápicos utilizados puede ser otra opción; en pacientes con un doblete

de quimioterapia, se puede realizar un tratamiento de mantenimiento con fluoropirimidinas. En aquellos tratados inicialmente con un doblete de quimioterapia y bevacizumab, el mantenimiento de la FP y el bevacizumab ha demostrado ser activo con aumentos en la SLP, sin aumentos significativos en SG^{93,94,95}.

♦ Grupo 3: Enfermedad metastásica no resecable

La intención del tratamiento es paliativa. Pacientes con enfermedad metastásica no resecable, pero sin síntomas presentes o inminentes y sin riesgo de rápido deterioro. El objetivo principal es evitar la progresión tumoral y aumentar la SG con la mínima carga de tratamiento posible para mantener una buena calidad de vida. Se puede comenzar desde el inicio con un doblete de quimioterapia y añadir un agente diana o hacer una estrategia secuencial en la que se inicie con una FP y un antiangiogénico y a la progresión, añadir otro quimioterápico (oxaliplatino o irinotecán).

En segunda línea, no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas alternativas de agentes dianas con quimioterapia entre sí. Así, en pacientes que han comenzado con bevacizumab en combinación con un doblete de quimioterapia en primera línea, las alternativas son cambiar el doblete de quimioterapia y añadir bevacizumab, aflibercept, ramucirumab (cuando esté disponible en Europa) o un iEGFR en aquellos pacientes sin mutación de RAS. En la elección hay que tener en cuenta, el régimen recibido en primera línea, las características moleculares del tumor, la toxicidad, el tiempo de respuesta al tratamiento inicial, la actividad de los iEGFR en líneas posteriores de tratamiento y la disponibilidad de los fármacos.

El mayor beneficio de los pacientes se deriva de la exposición al número más elevado de fármacos, en lo que se ha denominado el “continuum of care”⁸⁹. Sin embargo, la secuencia óptima de administración no está clara, existiendo distintas alternativas válidas (Figura 12). La elección de una estrategia u otra dependerá de las características clínicas y moleculares del tumor y del paciente, del objetivo del tratamiento, de la toxicidad y de la disponibilidad de los distintos fármacos en cada país o comunidad. En este contexto, la evaluación de la costo-efectividad de los tratamientos es particularmente relevante.

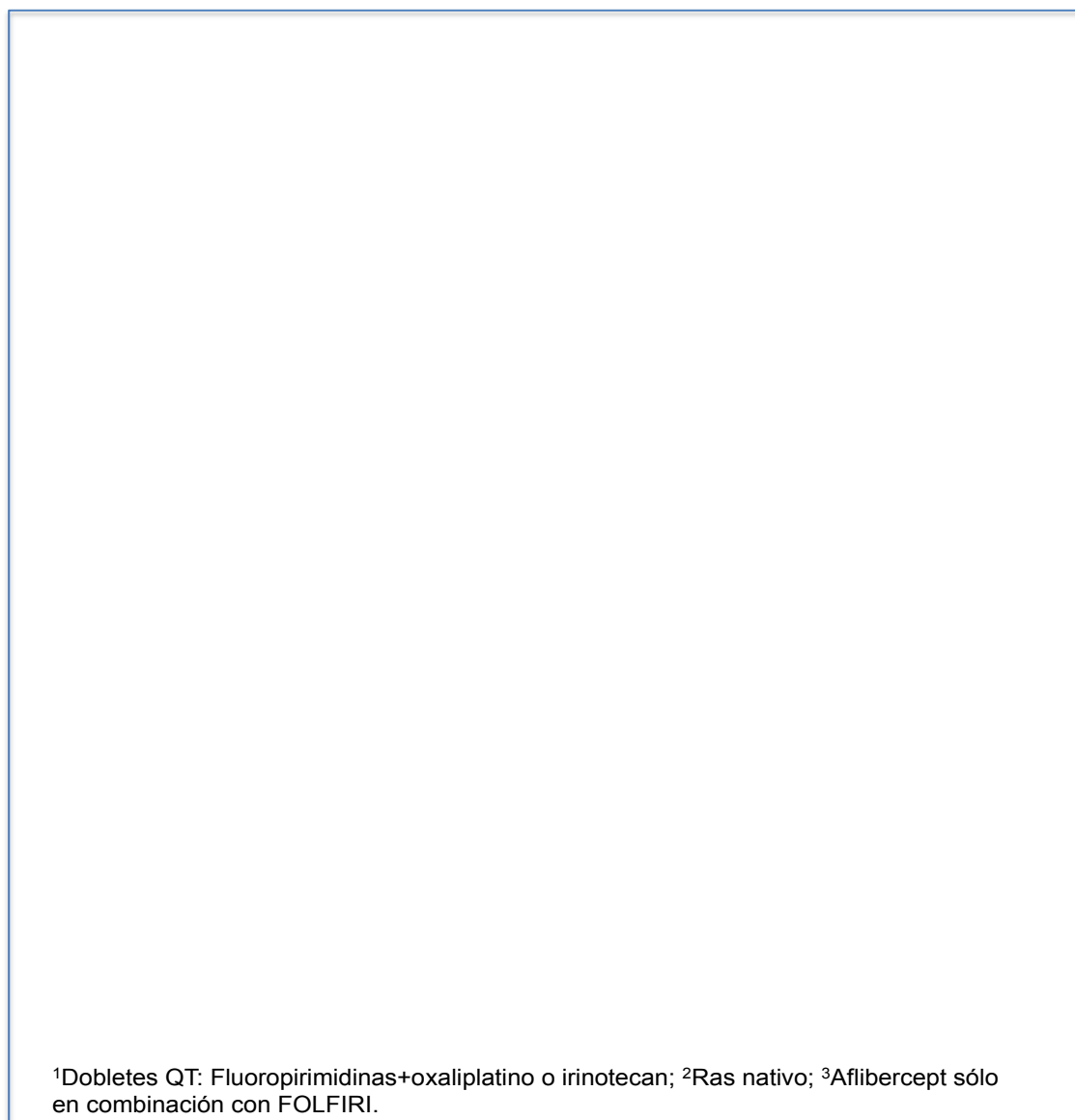


Figura 12. Estrategias de tratamiento en CCRm. Adaptado de Van Cutsem et al⁵⁸.

2. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA, SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA Y META-ANÁLISIS.

La toma de decisiones clínicas en la práctica clínica diaria comporta una notable dosis de incertidumbre. Ante esta situación, en la década de los 80 surgió la medicina basada en la evidencia (MBE) como una nueva corriente orientada a facilitar la toma de decisiones, que se definió como la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de cada paciente⁹⁶. Por otro lado, en los últimos años los avances diagnósticos y terapéuticos han generado una enorme cantidad de literatura médica, que limita la capacidad de los clínicos de mantenerse informados. De ahí la necesidad de disponer de métodos que sinteticen la información disponible, facilitando la puesta en marcha de la MBE en la práctica clínica habitual. Las revisiones sistemáticas (RS) y los meta-análisis (MA) se han consolidado como dos herramientas metodológicas que ofrecen estimaciones del efecto de los tratamientos con un elevado nivel de calidad y rigor científico⁹⁷.

2.1. REVISIONES SISTEMÁTICAS

La revisión sistemática (RS) es una herramienta de síntesis de la información. Se trata de una investigación científica en la que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, a partir de los cuales se pretende contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito.

Las RS sintetizan los resultados de investigaciones primarias mediante estrategias que limitan el sesgo y el error aleatorio⁹⁸. Estas estrategias incluyen:

- La búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes.
- La selección, mediante criterios explícitos y reproducibles, de los artículos que serán incluidos finalmente en la revisión.
- La descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales, la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados.

2.2. META-ANÁLISIS

El metaanálisis (MA), definido inicialmente por Glass en 1976, es un conjunto de técnicas estadísticas cuyo objetivo es hacer una síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados de diferentes estudios independientes que tratan de un mismo tema⁹⁹.

Los principales *objetivos* del MA son los siguientes¹⁰⁰:

- 1) Investigar la relación entre dos variables que pueden mantener relaciones de causalidad y su magnitud.
- 2) Aumentar la precisión de las estimaciones del efecto que se estudia.
- 3) Valorar la consistencia entre diferentes estudios que analizan las mismas variables.
- 4) Identificar subgrupos susceptibles a la variable de exposición que se estudia.
- 5) Valorar la calidad de la metodología empleada en las investigaciones individuales, y elaborar propuestas metodológicas a seguir en futuras investigaciones.

2.2.1. Meta-análisis convencionales (clásicos)

Durante décadas, los meta-análisis se han dirigido mayoritariamente a evaluar la eficacia o seguridad de un tratamiento en comparación con un único comparador. Los meta-análisis clásicos analizan las comparaciones directas (una intervención frente a otra) llevadas a cabo en una serie de estudios.

2.2.2. Meta-análisis en red

En los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos analíticos que permiten obtener estimaciones del efecto relativo de los distintos tratamientos a partir de comparaciones indirectas, teniendo en cuenta la “red completa” de estudios disponibles. Los meta-análisis en red son una extensión de los meta-análisis convencionales en los que, en lugar de realizar un meta-análisis por separado de los estudios para el tratamiento A respecto al comparador B (A frente a B) o para el tratamiento C respecto al comparador B (C frente a B), se lleva a cabo una valoración completa de la información disponible combinando las comparaciones directas e indirectas entre diversos tratamientos, (A vs C a través del comparador común B) lo cual aumenta el poder estadístico de las estimaciones generadas.

Las comparaciones indirectas y su extensión en los meta-análisis en red pueden ser especialmente útiles cuando existen varios tratamientos que se han comparado frente a un comparador común, pero la información procedente de comparaciones directas es escasa o inexistente, proporcionando estimaciones sobre el efecto de cada tratamiento en relación con los demás.

3. COSTE-EFECTIVIDAD EN EL CONTEXTO DEL CCR.

3.1 COSTE INCREMENTAL DE LOS TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS Y SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD.

El gasto sanitario público español, que hasta 2008 había experimentado un continuo crecimiento anual, se ha visto afectado por la situación de crisis en España, que ha requerido la implantación de medidas de contención del gasto. En 2013, el gasto sanitario público español fue de 61.710 millones de euros, sólo el 5,9% del producto interior bruto (PIB), con recortes anuales en los últimos 5 años (2009-2013) y una previsión de reducción al 5,7% del PIB en 2015¹⁰¹. (Figura 13).

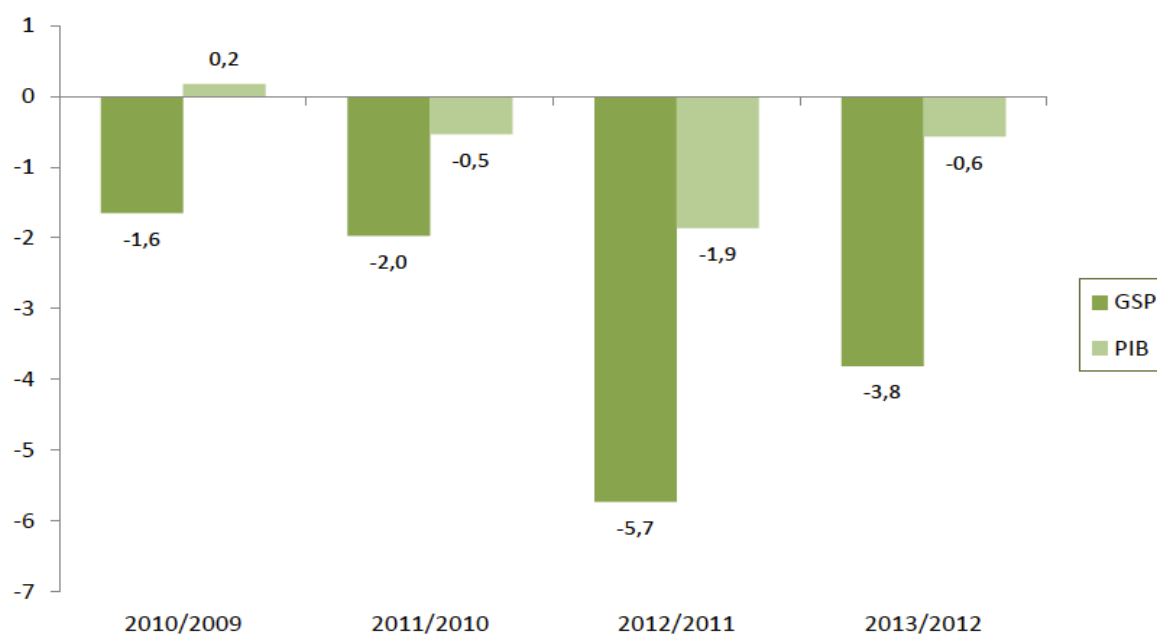


Figura 13. Tasa de variación interanual en porcentaje del gasto sanitario público y producto interior bruto en España. (2009-2013).GSP: gasto sanitario público; PIB: producto interior bruto. (Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo).

El envejecimiento de la población, y los avances en detección precoz han condicionado un aumento en la incidencia del cáncer, mientras que la introducción de nuevos medicamentos con mejoras en el pronóstico de los pacientes, han incrementado la prevalencia. Actualmente, el cáncer es una enfermedad con una alta incidencia y mortalidad en España. Supone la segunda causa de mortalidad desde 2012, con aproximadamente 111.000 defunciones anuales¹⁰², lo que condiciona que los sistemas de salud destinen sustanciales recursos a este área.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer representa el 6,5% del coste sanitario anual en España, con un gasto de unos 500 millones de euros en fármacos al año, gasto que ha experimentado una evolución incremental notable en los últimos años .

Además de la carga de enfermedad que supone el cáncer, el descubrimiento de nuevos fármacos a precios muy elevados ha disparado el coste del cáncer. A lo largo de la última década, los precios para el tratamiento del cáncer se han multiplicado más del doble, pasando de los 4,500\$ al mes a más de 10,000\$ mensuales^{103,104}. En 2012, 12 de los 13 nuevos medicamentos aprobados para el cáncer por la FDA tenían precios por encima de los 100.000\$/año. Y, lo que es más relevante, existe una escasa correlación entre el precio y su eficacia: tan sólo uno de los fármacos proporcionaba un incremento de supervivencia superior a 2 meses.¹⁰⁵ Este incremento disparado de los precios de nuevos fármacos, que ofrecen a menudo beneficios marginales, amenaza la sostenibilidad de los sistemas de salud y preocupa seriamente a gobiernos, sociedades médicas y pacientes. En 2009 la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), publicó un editorial poniendo de manifiesto la preocupación creciente por el aumento en

el coste del cáncer y resaltando la necesidad de adoptar políticas coste-efectivas. Con el objetivo de promover prácticas más eficientes se puso en marcha un grupo de trabajo, el *Cost of Care Task Force*, que ha elaborado un documento sobre el coste del manejo del cáncer donde se ponen de manifiesto los principales problemas a los que se enfrentan los decisores y las necesidades que deberían ser resueltas¹⁰⁶.

En España, el aumento del coste de los fármacos junto con la situación de crisis económica, ha llevado a una serie de medidas reguladoras encaminadas a la contención del gasto, la financiación selectiva y el establecimiento de prioridades en el mundo sanitario. Los recursos son limitados por lo que es necesario adecuar las prestaciones sanitarias a los medios económicos disponibles. Ante esta situación, se recurre cada vez con más frecuencia a las evaluaciones económicas (EE) como una herramienta esencial para asignar los recursos sanitarios de la forma más eficiente posible.

A nivel legislativo, desde la Ley 29/ 2006 de 26 de julio de *Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*, se han publicado una serie de normativas que incluyen, de forma novedosa, aspectos económicos entre los factores a tener en cuenta para la financiación de los medicamentos¹⁰⁷. El Real Decreto-ley 9/2011¹⁰⁸ añadió a los criterios de financiación selectiva de medicamentos el impacto presupuestario en el sistema nacional de salud (SNS) y el beneficio clínico incremental del medicamento, teniendo en cuenta su relación coste- efectividad. El Real Decreto-ley 16/2012¹⁰⁹ recoge los puntos anteriores y contempla por primera vez que entre los criterios para la financiación de un fármaco por el SNS se encuentren los criterios de coste-efectividad y la evaluación económica, en la que se tenga en cuenta un esquema de precio asociado al valor real del medicamento. De esta necesidad creciente

de incorporar las EE en la toma de decisiones, se han creado nuevos grupos de trabajo y órganos oficiales. El RD 16/ 2012 recoge la creación de un nuevo órgano: el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de asesorar sobre las EE necesarias para sustentar las decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Recientemente se ha creado también el Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico que recoge entre sus objetivos que los informes de posicionamiento terapéutico contengan, tras la evaluación de la efectividad y seguridad comparadas, una valoración económica y de impacto presupuestario¹¹⁰.

Existe, por lo tanto, un claro esfuerzo en los últimos años por racionalizar el consumo y priorizar la asignación de recursos. La EE compara varias alternativas en términos de costes y efectos sobre la salud, permitiéndonos identificar aquellas que resulten más coste-efectivas. Resulta una herramienta fundamental para la toma de decisiones, permitiendo una adecuada selección y priorización de los medicamentos a un coste sostenible para el sistema sanitario.

3.2. CONCEPTOS GENERALES BASICOS EN FARMACOECONOMÍA: EFICACIA, EFECTIVIDAD y EFICIENCIA.

3.2.1 Eficacia

Es el efecto que supone utilizar una intervención (medicamento) para un determinado problema en condiciones *ideales*. Responde a la pregunta de si un nuevo medicamento o tecnología sanitaria puede funcionar. Se evalúa mediante ensayos clínicos.

3.2.2 Efectividad

Es el efecto que supone utilizar un medicamento en las condiciones *reales* de uso, es decir, en la práctica clínica habitual. Es el beneficio en resultados de salud. Responde a la pregunta de si una alternativa terapéutica funciona en condiciones de uso en el mundo real. Se evalúa mediante estudios pragmáticos.

La eficacia y efectividad no tienen por qué coincidir, ya que los resultados de eficacia en condiciones reales se ven afectados por múltiples factores: pacientes menos seleccionados, presencia de comorbilidades, no seguimiento exhaustivo, etc.

3.2.3 Eficiencia

Es un concepto relativo, que hace referencia a la relación entre los recursos consumidos y el efecto obtenido. Consiste en la obtención del máximo beneficio a partir de los recursos disponibles. Así, las estrategias más eficientes no tienen por qué ser las de menos coste. Responden a la pregunta de si el empleo de una intervención sanitaria compensa desde el punto de vista económico. Se evalúan mediante las evaluaciones económicas.

3.3 EVALUACIONES ECONÓMICAS DE MEDICAMENTOS

Las EE son análisis comparativos en función de las distintas alternativas terapéuticas en término de costes y consecuencias de las mismas¹¹¹. Las EE son herramientas empleadas para identificar las prioridades que ayudan en la toma de decisiones sobre medicamentos, teniendo siempre presente que los recursos son limitados.

Pueden dividirse en dos tipos: *evaluaciones económicas parciales* y *evaluaciones económicas completas*. (Figura 14)

		¿Se examinan tanto los costes como los resultados?		
		NO		SI
		Examen de resultados	Examen de costes	
¿Hay comparación entre dos o más alternativas?	NO	EVALUACIÓN PARCIAL Descripción de consecuencias	EVALUACIÓN PARCIAL Descripción de costes Coste de la enfermedad	EVALUACIÓN PARCIAL Análisis coste-consecuencia
	SI	EVALUACIÓN PARCIAL Evaluación de eficacia o efectividad	EVALUACIÓN PARCIAL Análisis de costes Impacto Presupuestario	EVALUACIÓN COMPLETA AMC ACE ACU ACB

Figura 14. Tipos de evaluaciones económicas. Adaptado de Drummond et al ¹¹². AMC: análisis de minimización de costes; ACE: análisis de coste-efectividad; ACU: análisis de coste-utilidad; ACB: análisis de coste-beneficio.

3.3.1 Evaluación económica parcial

Aquellas que analizan únicamente los costes o los resultados, pero no ambos a la vez. Pueden o no ser comparativas. Algunos ejemplos de este tipo de evaluaciones son los estudios de carga de la enfermedad, estudios de coste de la enfermedad, análisis coste-consecuencia, evaluaciones de la eficacia o efectividad, y los análisis de costes o de impacto presupuestario.

3.3.2 Evaluaciones económicas completas

Son aquellas que evalúan tanto los costes como los resultados. Los costes se cuantifican siempre en unidades monetarias, mientras que los

resultados pueden valorarse de distintas formas en función del tipo de EE.
(Figura 15)

Existen cuatro tipos de evaluaciones económicas completas:

- **Análisis de minimización de costes (AMC):** evaluación económica completa de dos o más alternativas en las que la comparación entre ellas considera únicamente el coste, asumiendo la existencia de equivalencia en resultados en salud.

- **Análisis de Coste-Efectividad (ACE):** evaluación económica completa de dos o más alternativas en las que se analiza la relación entre los costes de una intervención dada y las consecuencias de la misma. Estas consecuencias se evalúan en las mismas unidades que se utilizan en la práctica clínica habitual.

Mide el ratio coste-efectividad incremental (RCEI), que es coste incremental por unidad de efectividad clínica adicional obtenida.

$$RCEI = (C_A - C_B) / (E_A - E_B)$$

C_A y C_B : coste de las alternativas A y B.

E_A y E_B : efectividad de las alternativas A y B

- **Análisis de Coste-Utilidad (ACU):** es considerado por muchos una variante del ACE en el que los resultados de salud se miden unificando la cantidad de vida (expectativa de vida) con la calidad de vida, valorada a través de una variable denominada *utilidad*.

Los resultados se miden en años de vida ajustados a calidad (AVAC). Los AVACs incorporan en una única medición las ganancias en cantidad de vida (esperanza de vida, Y) y las ganancias en calidad de vida (Q). Asume que la utilidad puede expresarse como el producto de los siguientes componentes: la utilidad o valor asignado a un estado de salud (V(Q)) y el tiempo que el sujeto vive en ese estado (Y)¹¹³.

$$\text{nº de AVACs} = V(Q) \times Y$$

Un año de vida en perfecta salud equivale a 1 AVAC. Por ejemplo, un tratamiento que aumente la esperanza de vida 4 años (Y), con una calidad (V(Q)) de 0.5, supone 2 AVACs. La medida de la calidad de vida en los AVAC no está estandarizada pero debe intentar reflejar las preferencias de los individuos en relación a la calidad de vida.

Los ACU miden el ratio coste-utilidad incremental (RCUI), que mide el coste incremental por unidad de utilidad adicional obtenida.

$$\text{RCUI} = (C_A - C_B) / (U_A - U_B)$$

C_A y C_B : coste de las alternativas A y B.

U_A y U_B : utilidad de las alternativas A y B

- **Análisis de Coste-Beneficio (ACB)**: es una evaluación económica completa en la que tanto los costes como los resultados se evalúan en unidades monetarias.

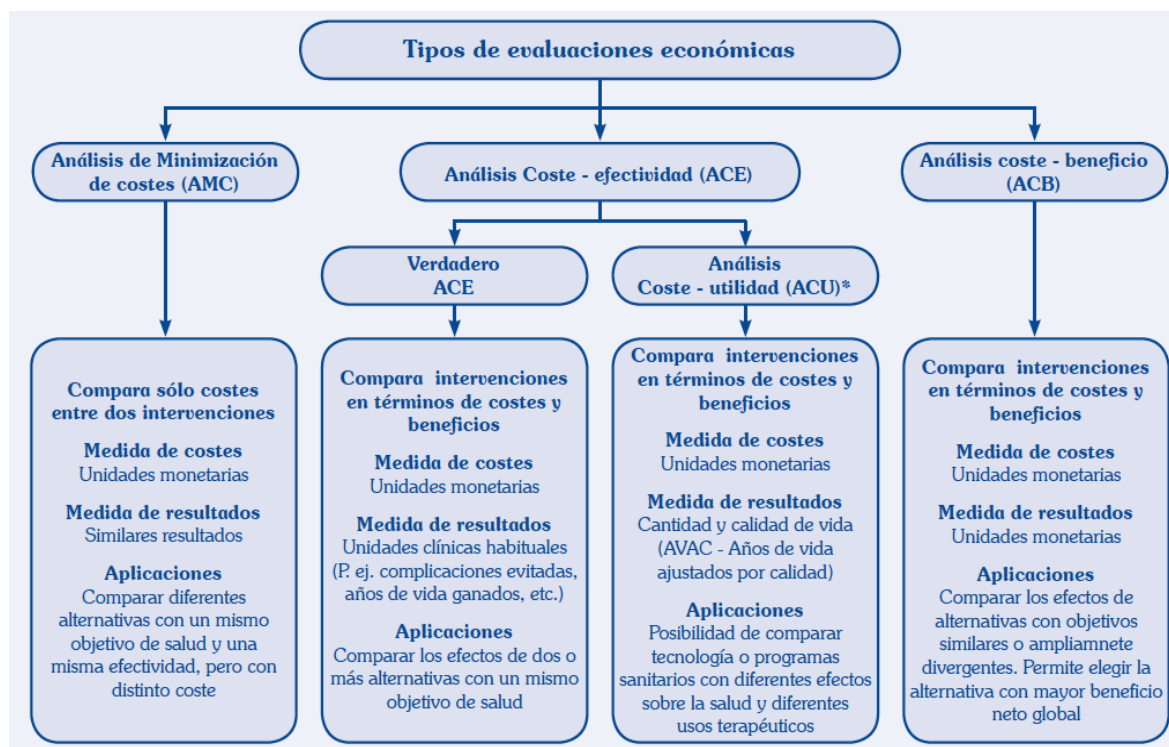


Figura 15. Tipos de evaluaciones económicas y sus aplicaciones. Adaptado de Goeree et al¹¹⁴.

3.4. ANÁLISIS DE COSTES

Al llevar a cabo una evaluación económica hay que identificar, cuantificar y valorar el consumo de recursos de las alternativas comparadas.

Los principales tipos de costes se encuentran resumidos en la Figura 16 y se detallan a continuación¹¹⁵.

3.4.1. Costes directos sanitarios

Son los costes producidos directamente por la utilización de los servicios sanitarios para el tratamiento de la enfermedad que padece el paciente. Deben ser tenidos en cuenta en cualquier tipo de evaluación económica.

3.4.2. Costes directos no sanitarios

Son los costes que genera un tratamiento fuera del sistema sanitario, como el transporte al centro sanitario, el coste de los cuidados, o de la adaptación del hogar. Son costes mayoritariamente no sufragados por el sistema sanitario, sino por el propio paciente o su entorno.

3.4.3 Costes indirectos sanitarios (costes futuros)

Los costes adicionales que se van a producir debido al aumento de la expectativa de vida de los pacientes, como consecuencia del tratamiento administrado para su enfermedad.

3.4.4 Costes indirectos no sanitarios

Los costes relacionados con la disminución o pérdida de la capacidad productiva del individuo, derivada de las ausencias laborales por enfermedad o de su menor productividad en el trabajo.

3.4.5 Costes intangibles

Costes asociados a la pérdida de bienestar por parte de los pacientes y sus familiares, así como los derivados de aspectos subjetivos que sufre el paciente y seres allegados como el dolor, la ansiedad, el temor, etc.

	Sanitarios	No sanitarios
Directos	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización / Cirugía • Visitas • Pr. analíticas/diagnósticas • Medicamentos • Tratamiento AAs 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastos de desplazamiento • Cuidados domiciliarios • Adaptaciones del hogar
Indirectos	<ul style="list-style-type: none"> • Costes futuros 	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de productividad (por abstentismo laboral)

Figura 16. Tipos de costes en las evaluaciones económicas.

3.5. MODELOS ECONÓMICOS DE EVALUACIÓN.

Las evaluaciones económicas casi siempre requieren modelización, con el objetivo de extrapolar datos más allá de lo proporcionado por los ensayos clínicos, para conectar resultados intermedios y finales, generalizar resultados a otras poblaciones no incluidas en los ensayos, o para hacer comparaciones indirectas.

Un modelo económico sanitario (MES) es un esquema teórico, generalmente en forma de análisis de decisión, que permite hacer simulaciones económicas de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos u otras intervenciones sanitarias¹¹⁶. Los MES tienen como objetivo comparar la eficiencia de distintas intervenciones sanitarias. El modelo se construye mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas¹¹⁷. Por lo tanto, los MES son representaciones de la realidad con las que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación de las intervenciones sanitarias que se comparan.

La principal ventaja de los modelos es su rapidez, bajo coste y la posibilidad de evaluar un mayor número de opciones terapéuticas que en los ensayos clínicos. Las principales limitaciones son que ningún modelo es una representación perfecta de la realidad, y que su validez depende de las estimaciones y suposiciones efectuadas y su grado de aproximación a la realidad. Si las estimaciones son adecuadas presentan validez externa y pueden tener gran importancia para la toma de decisiones de política sanitaria.

En la evaluación económica de un proceso sanitario se consideran dos posibles modelos¹¹⁸:

- Modelos determinísticos: se computan las cantidades de interés, sin tener en cuenta el efecto del azar a lo largo del tiempo. Se utiliza el número medio de eventos que ocurren en la población, ya que asume que existe certidumbre en los datos disponibles.

- Modelos estocásticos: son modelos probabilísticos y utilizan la incertidumbre como parte del cálculo. Simulan procesos en los que un sistema cambia de manera aleatoria entre diferentes estados, simulando las probabilidades de distribución de los acontecimientos que podrían darse por efecto del azar. Uno de los modelos estocásticos utilizados con más frecuencia para considerar simultáneamente el cambio entre diferentes estados de salud son los "modelos de Markov".

MODELO DE MARKOV

Un modelo de Markov, aplicado al campo sanitario, puede definirse como un modelo estocástico de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (*estados de Markov*), que deben ser exhaustivos, es decir, todos los posibles, y mutuamente

excluyentes, es decir, un paciente no puede estar en dos estados al mismo tiempo.

Los acontecimientos se modelizan como pasos o *transiciones* de unos estados a otros que se producen en periodos uniformes de tiempo (ciclos de Markov) y con unas probabilidades de transición que dependen del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento¹¹⁹.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

El CCR es uno de los tumores más frecuentes en nuestro país y su tratamiento tiene importantes repercusiones económicas en nuestro SNS. Aproximadamente el 50% de los CCR diagnosticados debutan con enfermedad diseminada al diagnóstico o eventualmente desarrollan metástasis a lo largo de su evolución. Existen varias opciones para el tratamiento de primera línea del CCRm RAS no mutado. Tanto la combinación de quimioterapia y antiangiogénicos (bevacizumab) como la de quimioterapia e iEGFR se consideran tratamientos estándar aceptables en este escenario. La elección de la primera línea de tratamiento condiciona definitivamente la secuencia de tratamientos posteriores que el paciente recibirá en líneas sucesivas de tratamiento. Sin embargo, a fecha de hoy no está claro cuál es la alternativa terapéutica más eficaz como primera opción, ni cual es la secuencia óptima de administración de todos estos fármacos.

En situaciones de incertidumbre como ésta, un análisis de todos los datos disponibles puede proporcionar una información más completa a la hora de tomar decisiones. Es más, otros factores como el perfil de toxicidad y el coste de los medicamentos pueden ser cruciales en este sentido, particularmente en un contexto de opciones terapéuticas en constante crecimiento y restricción financiera creciente. Por lo tanto, una evaluación económica de distintas secuencias de tratamiento puede proporcionarnos información sobre la estrategia más coste-efectiva para el tratamiento de esta enfermedad y ampliar el conocimiento para realizar una toma de decisiones informada. Los resultados de este estudio pueden ser una valiosa herramienta en la toma de decisiones en

la práctica clínica habitual contribuyendo a la sostenibilidad del sistema nacional de salud.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo global de este estudio es determinar qué secuencia de administración de fármacos para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico, K-RAS nativo, sería la más coste-efectiva desde la perspectiva de un Sistema Nacional de Salud. Para ello planteamos los siguientes objetivos específicos:

- Revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la adición de bevacizumab o iEGFR a la quimioterapia para el tratamiento de primera línea del CCRm no resecable.
- Realizar un meta-análisis en red de comparaciones directas, indirectas y mixtas, para evaluar el efecto de los iEGFR o bevacizumab en combinación con quimioterapia en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes con CCRm no resecable en la primera línea de tratamiento.
- Realización de un análisis coste-utilidad para calcular el ratio coste-utilidad incremental para las distintas estrategias de tratamiento disponibles para el manejo del CCRm KRAS nativo y determinar cuál es la secuencia de tratamiento más coste efectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. META-ANÁLISIS EN RED

1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar estudios que evaluaran la eficacia y toxicidad de las distintas opciones terapéuticas de interés en pacientes con CCRm no resecable.

1.1.1 Criterios de inclusión

Fueron considerados para inclusión todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con las siguientes características:

- ECAs que evaluaran el tratamiento de primera línea para el CCRm.
- ECAs que compararan alguna de las siguientes estrategias de tratamiento:
 - Quimioterapia (QT) sola vs. QT en combinación con bevacizumab
 - QT sola vs QT en combinación con iEGFR
 - QT en combinación con bevacizumab vs QT en combinación con iEGFR.

Los estudios fueron incluidos independientemente del esquema de quimioterapia utilizado siempre que fuera el mismo en ambas ramas. Aquellos estudios con más de dos ramas de tratamiento fueron incluidos si al menos dos de las ramas contenían una comparación elegible. Sólo aquellas ramas de tratamiento que tenían una comparación elegible fueron incluidas en este análisis.

Para los estudios con iEGFR, sólo los datos de los pacientes con K-RAS sin mutación en el exón 2 fueron incluidos.

1.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los estudios con las siguientes características:

- Ensayos clínicos no aleatorizados.
- Ensayos clínicos que incluyeran pacientes con CCR no metastásico.
- Ensayos clínicos que incluyeran radioterapia, tratamiento hormonal o inmunoterapia en uno de los brazos.

-Ensayos en los que el brazo comparador fuera un iEGFR en monoterapia, bevacizumab en monoterapia o no tratamiento (tratamiento de soporte exclusivamente).

- Cuando varios artículos aportaban datos sobre el mismo ensayo clínico, se incluía aquel con los datos más recientes.

1.1.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda utilizando Medline, Embase y el registro central de ensayos clínicos de la biblioteca de la Cochrane. No se realizó ninguna restricción por lenguaje en la búsqueda.

La estrategia de búsqueda utilizó los siguientes términos solos o en combinación:

- 1) términos describiendo cáncer (ej: "cancer" or "neoplasm")
- 2) términos describiendo colorrectal ("colorrectal", "colon", "rectal", "rectum", or "sigmoid")
- 3) quimioterapia ("fluoropyrimidines", "5-fluoropyrimidine", "oral fluoropyrimidine", "capecitabine", "xeloda", "irinotecan", "camptosar", "cpt-11

or cpt11", "oxaliplatin", "eloxatin", "FOLFOX", "XELOX", "CAPEOX", "FOLFIRI", "XELIRI", "CAPIRI" or "CAPOX")

4) tratamientos con anticuerpos monoclonales ("bevacizumab", "avastin", "cetuximab", "panitumumab", "erbitux", "vectibix", "egfr inhibitors", "anti-vegf")

5) ensayos clínicos aleatorizados("random", "blind", "mask", "randomized clinical trial or RCT", or "placebo").

Además, se realizó una búsqueda manual de los abstracts del congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) durante los años 2013 y 2014 para aquellos ensayos que cumplieran las características buscadas.

La última búsqueda se realizó la segunda semana de septiembre de 2014.

1.2. EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos fueron extraídos por dos revisores independientes. Las discrepancias entre ambos se discutían y consensuaban previamente a seleccionar los ensayos para inclusión en la revisión sistemática y previa a la inclusión en el meta-análisis. Cuando no se llegaba a un acuerdo entre los dos revisores, era valorado por un tercer revisor.

Se obtuvieron los siguientes datos: autor principal, identificación del ensayo, tratamiento comparativo, objetivo principal y secundario estudiados, ámbito geográfico del ensayo, periodo de reclutamiento, número de pacientes aleatorizados y evaluados en cada brazo de tratamiento, edad, sexo y estado mutacional de K-RAS.

Los estudios se analizaron en tres grupos:

- QT en combinación con bevacizumab vs QT.
- QT en combinación con iEGFR vs QT.
- QT en combinación con bevacizumab vs QT en combinación con iEGFR.

Para el análisis los estudios evaluando cetuximab o panitumumab, fueron agrupados juntos como iEGFR. Los estudios que presentaban diferentes esquemas de quimioterapia, o diferentes métodos de administración de la quimioterapia (bolo, infusión continua o FP oral) se agruparon de acuerdo al tipo de tratamiento diana (bevacizumab o iEGFR) utilizado. En aquellos estudios en los que la comparación incluía un iEGFR, sólo los datos en relación a pacientes con K-RAS sin mutación en el exón 2 fueron extraídos.

Para cada estudio se obtuvo la SLP y SG del brazo experimental y del brazo control. Si estaban disponibles se recogían también el *hazard ratio* (HR), el valor del estadístico p del log-rank y los intervalos de confianza. En aquellos estudios en los que el HR, el valor de p, o los intervalos de confianza no estaban disponibles, se calcularon a partir del valor de p del log-rank, el número de eventos en cada rama y el número de pacientes aleatorizados en cada rama de tratamiento utilizando el método Parmar.¹²⁰

1.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un meta-análisis de comparaciones directas para evaluar aquellos esquemas de tratamiento en los que se realizaban comparaciones frente a frente en los estudios: QT vs QT con iEGFR, QT vs QT con bevacizumab y QT con iEGFR vs QT con bevacizumab.

Los resultados se combinaron en Forest plots utilizando Review Manager, versión 5.2, con el modelo de *efectos aleatorios*. Este modelo tiene la ventaja de considerar todas las fuentes de variabilidad intra- e inter- estudios puesto que asume que la medida del efecto de cada estudio procede de una distribución aleatoria de las medidas del efecto con una media y una varianza fijas.

Para evaluar la comparabilidad de los estudios incluidos, se estimó la heterogeneidad entre estudios utilizando el *estadístico* I^2 . Este valor expresa la proporción de la variabilidad total que es explicada por la heterogeneidad. El valor de I^2 se encuentra entre el 0% y el 100%, de forma que 0% indica que no se observa heterogeneidad y 100% es el valor máximo. Valores del 25, 50 y 75% indicarían una heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente.¹²¹

Las comparaciones indirectas intentan comparar el efecto de varios tratamientos a partir de estudios que comparan los tratamientos de interés con un comparador común. En este estudio se llevó a cabo un meta-análisis en red con el objetivo de analizar las comparaciones indirectas de iEGFR vs bevacizumab a través del tratamiento con quimioterapia sola (comparador común).

Además, para aumentar la precisión de nuestras estimaciones se realizaron comparaciones mixtas, combinando las comparaciones indirectas con la comparación directa. Esto se llevó a cabo utilizando WinBUGS, versión 1.4.3

El meta-análisis en red se realizó en tres puntos temporales que incluían:

- Los estudios publicados previos al ensayo FIRE-3.
- Los estudios publicados hasta e incluyendo la realización del ensayo FIRE-3.

- Todos los estudios publicados hasta e incluyendo el ensayo CALGB 80405 que fue el último ensayo encontrado en la revisión de la literatura.

- Además se realizó un meta-análisis en red para todos los ensayos excluyendo FIRE-3.

Se llevaron a cabo *análisis de sensibilidad* para evaluar el efecto de determinadas características de los estudios que podrían potencialmente influir en el resultado, como son:

- Los distintos tipos de esquemas de quimioterapia empleados (basado en oxaliplatino, basado en irinotecán o FP en monoterapia)

- El modo de administración de las fluoropirimidinas (en infusión continua prolongada, en infusión intravenosa rápida o en bolo, o por vía oral).

Esto se realizó incluyendo estos efectos como co-variantes en la metaregresión del meta-análisis en red.

2. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD

Este estudio se diseñó en 2012 y se ha llevado a cabo en una población constituida por una hipotética cohorte de pacientes con CCRm no resecable, K-RAS nativo, que no había recibido tratamiento con quimioterapia previamente. Todos los pacientes de esta cohorte recibirían tratamiento con quimioterapia según tres posibles estrategias secuenciales de tratamiento (ver abajo sección 2.2.).

En la cohorte de pacientes previamente descrita se han realizado evaluaciones económicas, mediante análisis de coste-efectividad (ACE), para

identificar la secuencia de tratamiento más coste-efectiva en el manejo del CCRm. Para realizar el ACE se ha desarrollado un *modelo de decisión de Markov* utilizando el software Tree Age Pro 2013 y Excel, Microsoft Office 2013. El análisis se ha realizado desde la perspectiva del sistema nacional de salud público canadiense. El estudio se llevó a cabo tras la aprobación del protocolo de estudio por parte del Comité de Ética hospitalario.

2.2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

En el modelo se plantean tres posibles estrategias de tratamiento, de acuerdo con las prácticas más habituales de tratamiento en el país en el momento en el que el estudio se diseñó. La estrategia A es considerada de referencia (basal), y el resto de alternativas terapéuticas fueron comparadas con esta estrategia. Las estrategias de tratamiento se describen a continuación y están resumidas en la Tabla 6.

Estrategia A: recibir iEGFR en tercera línea de tratamiento.

- **Primera línea (1L):** bevacizumab en combinación con un doblete de quimioterapia basado en 5-FU en combinación con oxaliplatino (FOLFOX) o 5-FU en combinación con irinotecán (FOLFIRI). FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab.
- **Segunda línea (2L):** doblete de quimioterapia con FOLFIRI o FOLFOX en función de lo empleado en la primera línea, utilizando el régimen no empleado previamente. FOLFIRI/FOLFOX.
- **Tercera línea (3L):** iEGFR en monoterapia.

Estrategia B: recibir iEGFR + irinotecán en tercera línea de tratamiento.

- **Primera línea:** bevacizumab en combinación con un doblete de quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI.
- **Segunda línea:** doblete de quimioterapia FOLFIRI o FOLFOX, en función de lo empleado en la primera línea, utilizando el régimen no empleado previamente.
- **Tercera línea:** iEGFR en combinación con irinotecán.

Estrategia C: recibir iEGFR en primera línea.

- **Primera línea:** iEGFR en combinación con un doblete de quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI.
- **Segunda línea:** bevacizumab en combinación con un doblete de quimioterapia, FOLFIRI o FOLFOX, en función de lo empleado en la primera línea, utilizando el régimen no empleado previamente.
- **Tercera línea:** tratamiento de soporte.

Estrategia	1ª Línea	2ª Línea	3ª Línea
A	FOLFOX/FOLFIRI + Bev	FOLFIRI/FOLFOX	iEGFR
B	FOLFOX/FOLFIRI + Bev	FOLFIRI/FOLFOX	iEGFR+ Irinotecán
C	FOLFOX/FOLFIRI + iEGFR	FOLFIRI/FOLFOX + Bev	TS

Tabla 6. Estrategias secuenciales de tratamiento en CCRm desde la perspectiva del sistema de salud canadiense. Bev: bevacizumab; iEGFR: inhibidor de EGFR; TS: tratamiento de soporte.

2.3. DESCRIPCIÓN DEL MODELO

En este tipo de modelo el diseño permite simular el paso (transición) entre diferentes situaciones clínicas, denominadas "estados de salud", que determinan la efectividad del tratamiento en la cohorte de pacientes. Los estados de salud son exclusivos, de forma que en un punto temporal específico, cada paciente sólo puede estar en un estado de salud específico.

(Figura 17)

Se incluyeron los siguientes estados de salud en el modelo:

- Enfermedad estable: el paciente tiene enfermedad que responde o no progresa al tratamiento.
- Progresión: el paciente tiene enfermedad que no responde al tratamiento, la enfermedad progresa.
- Muerte

Ciclos de Markov: es el periodo de tiempo que sirve para examinar la transición entre un estado de salud y otro. En el modelo se consideró cada ciclo de Markov de un mes.

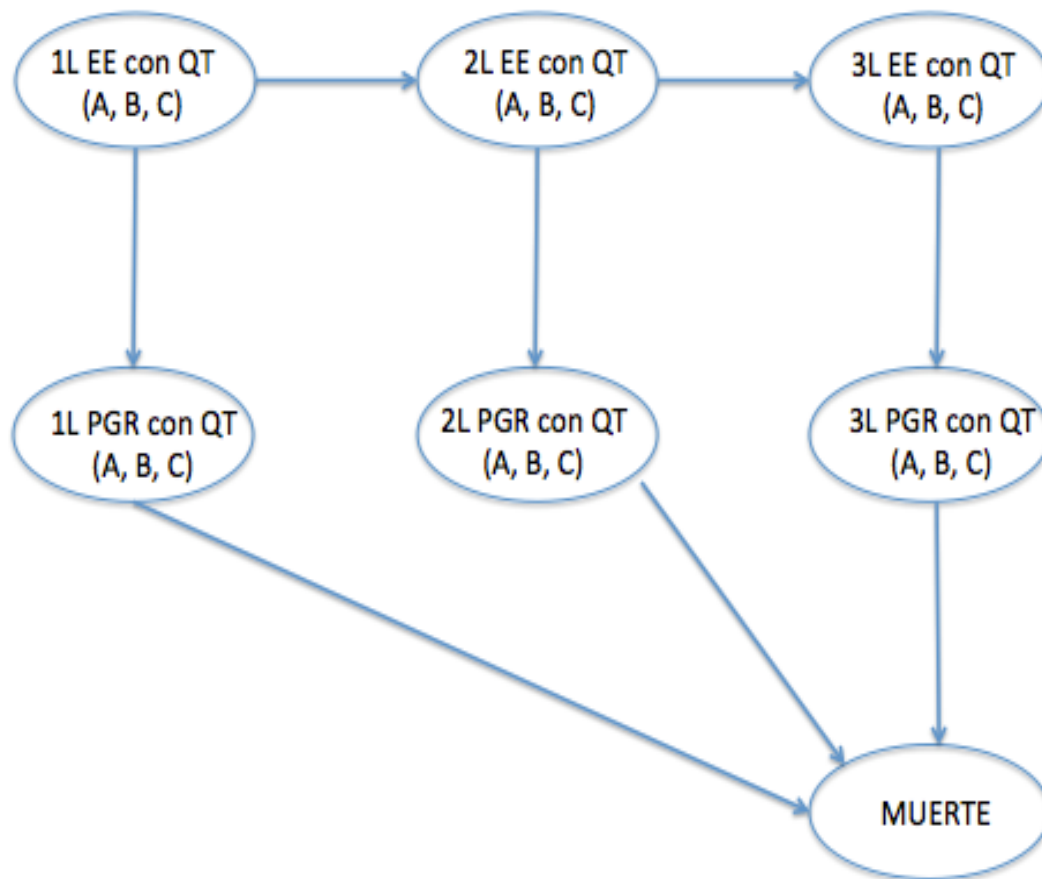


Figura 17. Estados de Salud en el Modelo de Markov. 1L: primera línea de tratamiento; EE: enfermedad estable; QT: quimioterapia; 2L: segunda línea de tratamiento; 3L: tercera línea de tratamiento; PGR: progresión.

2.4. VARIABLES DEL MODELO

El objetivo principal es el ratio coste-utilidad incremental (RCUI), que es la relación entre el valor terapéutico añadido y el coste-oportunidad, es decir, lo que costaría obtener una unidad de valor terapéutico adicional. Se calcula como la diferencia en el coste de dos estrategias en relación a la diferencia de sus valores de utilidad. Se presenta en \$/AVAC.

$$\text{RCUI} = \frac{\text{Coste A} - \text{Coste B}}{\text{Utilidad A} - \text{Utilidad B}}$$

Los resultados de eficacia son presentados en años de vida ajustados a calidad (AVAC).

Los costes del modelo se presentan en dólares, 2015.

Aunque no existe un valor específico definido para determinar si una estrategia es coste-efectiva desde la perspectiva del SNS canadiense, comúnmente se acepta que un tratamiento es coste efectivo por debajo del umbral de los 100.000 dólares/AVAC.¹²² Desde la perspectiva del SNS español el umbral tampoco se encuentra definido, pero comúnmente se consideran coste-efectivas aquellas intervenciones por debajo de los 30.000 euros/AVAC¹²³.

2.5 PERSPECTIVA

La perspectiva se refiere al punto de vista desde el que se realiza la evaluación económica y condiciona los recursos que deben incluirse en el análisis.

Se ha adoptado la perspectiva del sistema nacional de salud canadiense en el modelo. Por ello se incluirán los costes directos sanitarios, los costes indirectos no fueron incluidos. (ver abajo, sección 2.12)

2.6. HORIZONTE TEMPORAL

Es el periodo de tiempo durante el cual se miden los costes y beneficios.

En el modelo se aplicó un horizonte temporal máximo de 5 años tras el inicio del tratamiento. Dado que la expectativa media de vida de pacientes con cáncer de colon metastásico es de 24 meses, en este periodo de tiempo habrían ocurrido la mayoría de los eventos.

2.7. DESCUENTO

La comparación de una estrategia de tratamiento frente a otra se realiza en el tiempo actual, pero los costes y consecuencias pueden ocurrir a lo largo de un período variable de tiempo. La tasa de descuento es un ajuste del paso del tiempo. Los valores varían en los diferentes países.

En el modelo canadiense los costes y beneficios se descontaron al 5% anual de dólares canadienses. Los valores se encuentran actualizados a dólares 2015 (\$CAD).

2.8. EFICACIA

En ambos modelos los datos de eficacia de los tratamientos se obtuvieron de ensayos clínicos fase III publicados o, en caso de no existir éstos, estudios fase II, para cada uno de los esquemas de quimioterapia incluidos en las estrategias de tratamiento.

Para identificar los estudios en primera línea se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando Medline, Embase, y el registro central de ensayos clínicos de la biblioteca de la Cochrane. (ver sección 1.1 material y métodos y sección 1.1 resultados)

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento del CCRm en primera línea que comparaban el uso de quimioterapia con 1) quimioterapia en combinación con bevacizumab , 2) quimioterapia en combinación con iEGFR ó 3) quimioterapia en combinación con bevacizumab vs quimioterapia en combinación con iEGFR. Para este estudio, se tuvieron en cuenta aquellos estudios fase III que comparaban de forma directa el uso de quimioterapia y bevacizumab frente a quimioterapia e iEGFR. Sólo 2 estudios

cumplían estas características y sus principales datos de eficacia se encuentran resumidos en la *Tabla 7*.

Estudio	Tratamiento	n	SLP		SG	
			Mediana (meses)	HR (IC 95%)	Mediana (meses)	HR (IC 95%)
FIRE-3 ⁹²	QT +iEGFR	297	10,0	1,06	28,7	0,77*
	QT + Bev	295	10,3	(0,88-1,26)	25,0	(0,62-0,96)
CALGB 80405 ³¹	QT + iEGFR	578	10,4	1,04	29,9	0,92
	QT + Bev	559	10,8	(0,91-1,18)	29,0	(0,78-1,09)

Tabla 7. Resultados de eficacia de ensayos clínicos en 1L. Bev: bevacizumab; HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza; iEGFR: inhibidor del receptor de factor de crecimiento epitelial; m: meses; n: número de pacientes; QT: quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; * P<0.05

Para el análisis de coste-efectividad, los datos de la estrategia basal se obtuvieron de los datos recientemente presentados del ensayo clínico fase III CALGB 80405. No se incluyeron los datos del estudio FIRE-3 dado su menor tamaño muestral, las limitaciones de su diseño estadístico y las discordancias halladas en los resultados entre la TR, SLP y la SG que hacen que los resultados de este estudio sean menos fiables y robustos.

Se realizó también una revisión de la literatura para buscar los ensayos clínicos fase III para los datos de segundas y terceras líneas. De cada estudio se recogieron SLP y SG de la rama de tratamiento y de la rama control siempre que estuvieran disponibles. El HR, valor p del log-rank e intervalos de confianza fueron también recogidos. Los principales datos se encuentran resumidos en la *Tabla 8*.

Estudio	Tipo	Tratamiento	n	SLP		SG	
				Mediana (m)	HR (IC 95%)	Mediana (m)	HR (IC 95%)
2ª Línea							
Tournigand ⁴⁸	F.III	FOLFOX	113	4,2	p=0,003*	14,2	p= 0,64
		FOLFIRI	113	2,5		10,9	
Giantonio ⁵⁹	F.III	FOLFOX	291	4,7	0,75* (p=0,001)	12.9	0,61* p<0,0001
		FOLFOX+ Bev	286	7,3		10.8	
Bennouna ⁶⁰	F.III	QT + Bev	409	5,7	0,68* (p<0,001)	11,2	0,81* p<0,0062
		QT	411	4,1		9,8	
3ª Línea							
Karapetis ⁶⁶	F.III	Cetuximab	117	3,7	0,4* (0,3-0,51)	9,5	0,55* (0,41-0,74)
		TS	113	1,9		4,8	
Amadoi ⁶⁷	F.III	Panitumumab	208	2,9	0,45* (0,34-0,59)	8,1	0,99 (0,75-1,29)
		TS	219	1,7		7,6	
Shitara ¹²⁴	FII	Cmab+CPT11	30	5,3	(3,6-7,1)	10,8	(6,8-NA)
André ¹²⁵	FII	Pmab+CPT11	49	6,3	(3,7-8,7)	11,9	(6,8-18,2)

Tabla 8. Datos de eficacia de los principales ensayos clínicos en 2ª y 3ª línea. Bev: bevacizumab; Cmab: cetuximab; CPT11: irinotecán; FIII: fase III; HR: hazard ratio; m: meses; n: número de pacientes; NA: no alcanzado. Pmab: panitumumab; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TS: tratamiento de soporte; * P<0.05

2.9 UTILIDADES

En el modelo canadiense, las utilidades se obtuvieron de la literatura y mediante consulta a un panel de expertos. Los principales datos de las utilidades obtenidas de datos publicados se encuentran resumidos en la *Tabla 9*.

Utilidades			
Tratamiento		Valor	Referencia
1L tratamiento		0.82	
2L tratamiento		0.78	126
3L tratamiento		0.69	
Tratamiento paliativo tras progresión de la enfermedad		0.68	

Tabla 9. Utilidades en el CCRm. 1L: primera línea, 2L: segunda línea, 3L: tercera línea.

La consulta a un panel de expertos se llevó a cabo mediante una encuesta a 58 oncólogos médicos de Canadá expertos en el manejo del tratamiento del cáncer gastrointestinal (Anexo 1). Se distribuyeron copias en papel de las encuestas. Después del envío inicial se realizaron 2 envíos recordatorios con un mes de distancia entre ambos.

Las encuestas constaban de una parte inicial, donde se evaluaban las características de los participantes mediante las siguientes preguntas:

- Provincia en la que trabajaban.
- Tipo de centro de trabajo
- Años de experiencia en el tratamiento de tumores gastrointestinales.
- Porcentaje de dedicación en la práctica habitual al manejo de los tumores gastrointestinales.

Posteriormente las encuestas contenían varios escenarios clínicos de pacientes con CCRm en tratamiento con quimioterapia, que experimentaban o no efectos secundarios. Se presentaron un total de 14 escenarios clínicos diferentes. Diez escenarios evaluaban la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con quimioterapia en el caso de que experimentaran efectos

secundarios graves (grado 3-4 según la escala del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0) ¹²⁷ derivados del tratamiento. Los efectos secundarios que se tuvieron en cuenta fueron los más frecuentemente descritos con estos fármacos:

- Náuseas y vómitos.
- Mucositis.
- Diarrea.
- Toxicidad cutánea.
- Neutropenia febril.
- Astenia.
- Neuropatía periférica.
- Hipertensión arterial.
- Eventos tromboembólicos.
- Perforación intestinal.

Uno de los escenarios evaluaba la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con quimioterapia que *no* experimentaban efectos secundarios durante el tratamiento. Los otros tres escenarios evaluaban la calidad de vida de los pacientes en el momento que experimentaban progresión de una línea a otra de tratamiento. Se evaluaba la progresión si se encontraban asintomáticos y con capacidad de iniciar una nueva línea de tratamiento así como si presentaban síntomas tras la progresión que condicionaban la decisión de parar el tratamiento y ofrecer tratamiento de soporte exclusivamente.

Se les solicitaba a los oncólogos médicos que evaluaran las utilidades de los pacientes en los distintos escenarios utilizando la **escala EuroQoL-5D**¹²⁸(EQ-5D). El EQ-5D es un instrumento genérico de medición de la calidad

de vida relacionada con la salud (CVRS) que puede utilizarse tanto en la población general como en grupos de pacientes con diferentes patologías.

Consta de dos partes:

a) Un ***sistema descriptivo***, en el que se valora el estado de salud en niveles de gravedad por dimensiones (Figura 18). Este sistema contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Cada una de estas dimensiones tiene a su vez tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). El individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que cumplimente el cuestionario. En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no problemas”, con un 2 si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas” y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas”. La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de 5 dígitos, habiendo 243 combinaciones de estados de salud posibles, que pueden utilizarse como perfiles.

Cuidado-Personal

- | | |
|--|--------------------------|
| No tengo problemas con el cuidado personal | <input type="checkbox"/> |
| Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo | <input type="checkbox"/> |
| Soy incapaz de lavarme o vestirme solo | <input type="checkbox"/> |

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- | | |
|---|--------------------------|
| No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |
| Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |
| Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días | <input type="checkbox"/> |

Dolor/Malestar

- | | |
|---------------------------------|--------------------------|
| No tengo dolor ni malestar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo moderado dolor o malestar | <input type="checkbox"/> |
| Tengo mucho dolor o malestar | <input type="checkbox"/> |

Ansiedad/Depresión

- | | |
|---|--------------------------|
| No estoy ansioso/a ni deprimido/a | <input type="checkbox"/> |
| Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a | <input type="checkbox"/> |
| Estoy muy ansioso/a o deprimido/a | <input type="checkbox"/> |

Figura 18. EQ-5D. Sistema descriptivo.

b) Una **escala visual analógica** (EVA) de evaluación general (Figura 19):

La EVA es una escala de 20 centímetros, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en ese momento. El uso de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

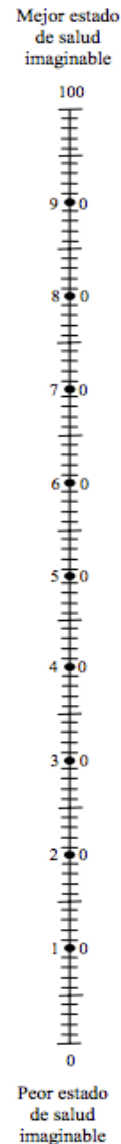


Figura 19. EQ-5D. Escala visual analógica.

Un tercer elemento del EQ-5D es el **índice de valores sociales** que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento. Este índice de valores de preferencias se obtiene a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D utilizando una técnica de valoración como el *time trade-off*¹²⁹. El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte). De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse

directamente o combinarse con los años de vida para calcular los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Los datos para calcular el valor de cualquier estado de salud de la población canadiense se encuentran resumidos en la Tabla 10. Los índices medios de utilidad para la toxicidad grado 3-4 fueron calculados basados en las respuestas de la encuesta.

Estado de salud completa	1
Constante (para cualquier estado disfuncional)	Restar 0.111
Mobilidad: nivel 1	Restar 0
Mobilidad: nivel 2	Restar 0.046
Mobilidad: nivel 3	Restar 0.322
Cuidado personal: nivel 1	Restar 0
Cuidado personal: nivel 2	Restar 0.071
Cuidado personal: nivel 3	Restar 0.224
Actividades de la vida diaria: nivel 1	Restar 0
Actividades de la vida diaria: nivel 2	Restar 0.072
Actividades de la vida diaria: nivel 3	Restar 0.105
Dolor/ malestar: nivel 1	Restar 0
Dolor/ malestar: nivel 2	Restar 0.045
Dolor/ malestar: nivel 3	Restar 0.298
Ansiedad/ depresión: nivel 1	Restar 0
Ansiedad/ depresión: nivel 2	Restar 0.063
Ansiedad / depresión: nivel 3.	Restar 0.280

Tabla 10. Valores para calcular las 5 dimensiones de salud del EQ-5D en Canadá.¹³⁰

2.10. UTILIZACIÓN DE RECURSOS

La utilización de recursos del modelo se obtuvo a través de un estudio de cohortes retrospectivo. La recogida de los datos se obtuvo tras la aprobación por parte del Comité de Ética del hospital del protocolo del estudio.

Se llevó a cabo una revisión sistemática de historias clínicas de pacientes que cumplieran las características de nuestro estudio, es decir, pacientes diagnosticados con CCRm irresecable, K-Ras nativo, mayores de 18 años.

Se revisaron historias clínicas de los pacientes tratados en el Odette Cancer Centre (OCC), Toronto, Ontario, Canadá. A través de la base de datos de la farmacia hospitalaria se identificaron aquellos pacientes con las características previamente descritas, que fueron tratados de forma consecutiva entre Enero de 2009 y Diciembre de 2011. Se excluyeron los pacientes cuyos datos estaban incompletos o perdidos en el seguimiento. Un total de 65 pacientes que habían comenzado tratamiento de primera línea con esquemas de quimioterapia tipo FOLFOX/FOLFIRI +/- bevacizumab o FOLFOX/FOLFIRI +/- iEGFR fueron incluidos.

Así mismo, con el objetivo de realizar una evaluación de la utilización de recursos en el SNS español, se recogieron los datos de una cohorte de pacientes de similares características, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes tratados en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. A través del registro de tumores del hospital se identificaron pacientes con CCRm, tratados de forma consecutiva entre Enero de 2011 y Diciembre de 2013 con alguno de los esquemas de tratamiento previamente mencionados. Se recogieron datos de un total de 30 pacientes.

De cada paciente se registraron las pruebas complementarias y procedimientos realizados, así como otros datos relativos a la utilización de recursos como se detalla a continuación:

- Analíticas: hemogramas, análisis de creatinina, urea, electrolitos, transaminasas, LDH, marcadores tumorales, albumina, y análisis de orina realizados.
- Estudios microbiológicos: hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, toxina c. Difficile, exudados.
- Pruebas de imagen: numero de radiografías de tórax, radiografías de abdomen, tomografía axial computarizada (TAC) torácico, TAC abdómino-pélvico, TAC craneal, ecografías, ecografía-doppler, resonancia magnética nuclear, gammagrafía ósea, tomografía con emisión de positrones (PET).
- Otras pruebas: colonoscopia.
- Visitas a especialistas: número de visitas realizadas al oncólogo médico, oncólogo radioterápico, cirugía general, unidad de cuidados paliativos, digestivo o cualquier otro especialista.
- Procedimientos: colocación de port-a-cath (PAC) o de un catéter central de inserción periférica (PICC), nefrostomía, realización de paracentesis diagnóstica o evacuadora, toracocentesis, colocación de tubo de tórax, colocación de catéter peritoneal.
- Ingresos: recogida del número de ingresos hospitalarios de cada paciente y el motivo de ingreso.
- Visitas a urgencias: número de visitas al servicio de urgencias y la causa de las mismas.

2.11. EFECTOS ADVERSOS

La frecuencia de las toxicidades grado 3-4 se utilizaron para calcular los costes y las utilidades relacionadas con esos eventos. Estos datos se obtuvieron de la literatura. (Tabla 11)

Los efectos secundarios más frecuentes o clínicamente relevantes que tienen lugar con cualquiera de los esquemas de tratamiento utilizados en las diferentes estrategias terapéuticas estudiadas fueron reflejados en el modelo y se resumen en la Tabla 12 (toxicidades grado 3-4 según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* del *National Cancer Institute (NCI)* versión 4.0.¹²⁷

ESQUEMA DE TRATAMIENTO	FRECUENCIA EVENTOS ADVERSOS GIII-IV(%)										REFERENCIA
	N/V	Mucositis	Diarrea	NF	Astenia	Rash acneiforme	NS	ETE	HTA	Perf GI	
Folfox+bev	15	11	15	0	18	0	33	1,4	5	1,6	31,52,53,68
Folfiri+ bev	5	3	11	5,3	1	0	<1	6	7	<1	92, 131
Folfiri + iEGFR	3	4	11	2	<1	17	<1	5	1	<1	71,92
Folfox + iEGFR	6	9	18	2	9	28,6	16	3	ND	ND	30,68,70
Folfox	4,6	3,3	10,3	2,9	3	-	18,6	-	-	-	30,43,45,47,4 8,70.
Folfiri	7,1	10	14	5	5	0,8	0	-	-	-	42,47,48,63,7 2
iEGFR+CPT11	7,1	2,4	21,2	2,4	13	9,4	-	-	-	-	87,132
iEGFR	4,3	<1	1,7	<1	4,3	5,2	-	-	-	-	65,66,73,87

Tabla 11. Frecuencia de Efectos adversos asociada a los esquemas de tratamiento del modelo. Bev: bevacizumab; ETE: evento tromboembólico; HTA: hipertensión arterial; iEGFR: inhibidor de EGFR; NF: neutropenia febril; NS: neuropatía sensitiva; N/V: náuseas y vómitos; Perf GI: perforación gastrointestinal.

Efecto Adverso	Grado 3	Grado 4
Naúseas	Nauseas que impiden adecuado aporte calórico oral o ingesta de fluidos. Necesidad de SNG; NE u hospitalización.	-
Vómitos	≥6 episodios (separados 5 minutos) en 24 h. Necesidad de NE, NPT u hospitalización.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Diarrea	≥7 deposiciones/día por encima de la frecuencia basal o aumento severo de la salida de deposiciones por la ostomía en comparación con lo basal, incontinencia, indicación de hospitalización o limitación en AVD	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Mucositis	Dolor intenso, impidiendo la ingesta oral.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Astenia	Cansancio que no mejora a pesar de descanso, limitando las AVBD.	
Neutropenia febril	N < 1000/mm ³ con temperatura única > 38.3°C o temperatura mantenida 38°C > 1 hora.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Neuropatía periférica sensitiva	Síntomas severos, limitan las AVBD.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Rash acneiforme	Pápulas o pústulas cubriendo >30% SC puede estar asociada a prurito y dolor, limitación en las AVD, sobreinfección local con necesidad de antibióticos	Pápulas o pústulas con cualquier % de SC, asociada a sobreinfección generalizada que requiere antibióticos iv. Situación de amenaza vital.
Hipertensión arterial	TAS ≥ 160 o TAD ≥ 100. Necesidad de intervención médica, necesidad de utilizar más de un fármaco.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Perforación intestinal	Síntomas severos, indicación de intervención quirúrgica programada.	Consecuencias que amenazan la vida. Necesidad de intervención urgente.
Efectos tromboembólicos	Trombosis no complicada, requiere intervención médica.	Consecuencias que amenazan la vida. Inestabilidad hemodinámica o neurológica. Necesidad de intervención urgente.

Tabla 12. Efectos Adversos grado 3-4 evaluados, según los criterios CTCAE del NCI (v 4.0).

2.12. COSTES

En el modelo del estudio se adoptó la perspectiva del sistema público de salud canadiense. Fuera del análisis coste-efectividad, se obtuvieron también los costes correspondientes a los recursos utilizados en el SNS español.

Se calcularon los *costes directos médicos*. Se entiende como costes directos aquellos recursos directamente relacionados con los servicios sanitarios que se producen a consecuencia de su utilización para el tratamiento de la enfermedad del paciente. Los *costes directos no médicos* o costes no sanitarios no se incluyeron dado que se adoptó la perspectiva de SNS y son costes financiados por el paciente, no sufragados por el sistema sanitario. Son los costes derivados de los cuidados, el transporte, etc. Los *costes indirectos*, basados en las pérdidas en los que incurre la sociedad por la enfermedad o el tratamiento, tampoco fueron incluidos en este análisis.

Los costes unitarios y las fuentes de las que se obtuvieron se encuentran detallados en las Tablas 13 y 14. Están presentados en dólares canadienses en 2015 (aproximadamente 1\$ CAD= 1\$ USD= 1,13 Euro) y euros 2015

Los costes totales por paciente se obtuvieron de combinar los datos obtenidos de la recogida sistemática de la revisión de historias clínicas de la utilización de recursos y multiplicarlo por el coste unitario de cada elemento.

Estimación del coste:

$$\text{COSTE TOTAL} = \sum (\text{Coste Unitario recurso} \times \text{Consumo del recurso}) =$$

2.12.1 Costes en el SNS Español

El coste del manejo se obtuvo de multiplicar los datos obtenidos de la utilización de recursos, estimado a través de la revisión de historias clínicas de una cohorte de pacientes tratados en el Hospital Universitario 12 de Octubre (HU12O), por el coste unitario de cada uno de los recursos utilizados.

Los costes unitarios se obtuvieron del listado de precios públicos del Servicio catalán de salud,¹³³ ya que los costes de la Comunidad autónoma de Madrid no se encuentran públicamente disponibles.

El coste de adquisición de los fármacos que podían ser utilizados para cada una de las tres estrategias se obtuvo del precio de venta de cada fármaco por el laboratorio correspondiente (PVL), al cual se aplicó la deducción del 7,5% correspondiente al real decreto-ley 8/2010¹³⁴. Los costes unitarios de los fármacos se obtuvieron del catálogo de precios del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos¹³⁵. Todos los costes se presentan en euros 2015. Los principales costes se encuentran resumidos en la *Tabla 13*.

El coste total por cada paciente y ciclo se obtuvo de la suma de tres tipos de costes: coste de tratamiento por ciclo, coste de manejo (utilización de recursos en cada línea de tratamiento) y coste de acontecimientos adversos.

Manejo del CCRm	Coste medio/mes (€)	Ref	
Coste 1L tratamiento	1204,8	Revisión historias clínicas H120	
Coste 2L tratamiento	1042,3		
Coste 3L tratamiento	1079,6		
Tratamiento Farmacológico*	Coste medio/mes (€)	Ref	
FOLFIRI + Bevacizumab	2.995,97	135	
FOLFOX + Bevacizumab	3.196,66		
FOLFIRI + Cetuximab	4.030,01		
FOLFIRI + Panitumumab	3.762,37		
FOLFOX + Cetuximab	4.278,72		
FOLFOX + Panitumumab	4.011,08		
FOLFOX	757,60		
FOLFIRI	515,06		
Cetuximab + Irinotecan (c2s)	4.095,76		
Cetuximab	3.742,48		
Panitumumab	3.268,32	136	
Tratamiento paliativo	51,07		
Coste efectos adversos grado 3-4	Coste medio/ciclo (€)		Ref
	Grado 3	Grado 4	
Nausea y vómitos	681,51	3.412,84	137
Diarrea	924,11	3.401,74	
Mucositis	2332,14	5.325,7	
Neutropenia Febril	1060,97		
Astenia	106,78	615,62	
Toxicidad cutánea	341,41	3.066,63	
Neuropatía sensitiva	356,59	2.499,09	
Perforación gastrointestinal	11.008,1	18.044,87	
Hipertensión arterial	185,28	1760,89	
Evento arterial tromboembólico	793,56	3754,64	

Tabla 13. Costes directos, SNS español. *calculado para paciente con SC de 1,8m², incluyendo coste de premedicación y administración

2.12.2 Costes en el SNS Canadiense

Para el modelo canadiense el coste de las pruebas de laboratorio y microbiología se obtuvieron del Schedule of Laboratory Fees 2012, publicado por el Ministry of Health and Long Term Care, (MOHLTC) ¹³⁸. El coste de las visitas médicas realizadas de forma ambulatoria, de las pruebas de imagen y de los procedimientos realizados en los pacientes se obtuvo del "*Schedule of Benefits*" publicado por el MOHLTC⁴¹.

El coste medio de cada evento adverso que requirió hospitalización o ingreso en el Servicio de Urgencias se determinó a través de la *Ontario Case Costing Initiative (OCCI)* ¹³⁹.

El coste de adquisición por ciclo de los esquemas de tratamiento que podían ser utilizados en las tres estrategias de tratamiento, se obtuvieron de la farmacia hospitalaria del OCC y se han resumido en la Tabla 14.

En el coste del tratamiento se incluyó tanto el coste de los fármacos administrados, como el coste derivado del tiempo de preparación del esquema por parte de la farmacia del hospital y el coste de la administración de quimioterapia en el hospital de día del OCC.

Manejo del CCRm	Coste medio/mes (€)	Rango	Ref
Coste 1L tratamiento	3652.25	3085.62 – 4218.87	Revisión
Coste 2L tratamiento	1538.44	564.11 – 1965.45	historias
Coste 3L tratamiento	1717.49	946.94 – 2470.63	clínicas
Tratamiento paliativo	2.627,7		OCC 140
Tratamiento Farmacológico*	Coste medio/mes(€)		Ref
FOLFIRI + Bevacizumab	4023.89		
FOLFOX + Bevacizumab	7010.51		
FOLFIRI + Cetuximab	6944.32		
FOLFIRI + Panitumumab	5553.42		
FOLFOX + Cetuximab	9934.55		
FOLFOX + Panitumumab	8543.65		135
FOLFOX	3486.55		Farmacia
FOLFIRI	496.32		OCC
Cetuximab+Irinotecan (c2s)	6777.93		
Cetuximab	6570.5		
Panitumumab	5116.32		
Administración por hora, todos los esquemas	178	-	
Coste efectos adversos grado 3-4	Coste medio/mes(€)	Rango	Ref
Nausea y vómitos	1102.75	551.40 – 1.654.10	
Diarrea	3103.21	1551.60 – 4654.80	
Mucositis	1170.41	585.20 – 1755.60	
Neutropenia Febril	6802.55	3401.20 – 10203.70	
Astenia	3121.68	1560.80 – 4682.50	
Toxicidad cutánea	295.00	147.50 – 442.50	139
Neuropatía sensitiva	121,15	-	
Perforación gastrointestinal	65686.55	17843.30 – 53529.80	
Hipertensión arterial	225,37		
Evento arterial tromboembólico	22387.03	11193.50 – 33580.00	

Tabla 14. Costes directos sanitarios, SNS Canadiense. *calculado para paciente con SC de 1,8m², incluyendo coste de premedicación y administración

2.13. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Las evaluaciones económicas se realizan en condiciones de variabilidad e incertidumbre sobre los parámetros usados para sus estimaciones. El análisis de sensibilidad evalúa el impacto de la variabilidad de los datos y de la incertidumbre en los resultados finales.

Se considera que el resultado es *robusto* cuando los resultados no se ven afectados de forma importante por el cambio en los posibles valores de las variables incluidas. Por el contrario, si el resultado cambia en función del valor de una variable se considera que es *sensible* al valor de esa variable.

En nuestro modelo se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariante y probabilístico para evaluar la robustez del modelo ante parámetros de incertidumbre.

2.13.1 Análisis de Sensibilidad Univariante

Consiste en modificar el valor de un único parámetro, dejando constantes los demás, y observar cómo cambian los resultados.

En el modelo se llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariantes para evaluar los cambios en parámetros clave, usando los valores máximos y mínimos de los intervalos de confianza (IC) al 95% o variaciones del 25% de la estimación basal.

2.13.2 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

Los análisis probabilísticos asumen que la incertidumbre presente en cada uno de los parámetros sigue una distribución estadística específica y utilizan simulaciones de *Monte Carlo* que permiten modificar todos los

parámetros al mismo tiempo y generar intervalos de confianza sobre los ratios coste-efectividad.

- **Simulación de Montecarlo:**

Una cohorte de pacientes hipotéticos pasa, uno por uno, a través de los diferentes estados del modelo, con un generador de números aleatorios, que determina lo que le ocurre al paciente en cada ciclo del modelo. Se resumen todas las variables de resultado para ese paciente y se procede con la simulación de un nuevo paciente en el estado inicial, y así con todos los pacientes de la cohorte. Los resultados agregados de todos los pacientes de la cohorte permiten la obtención de valores promedio para los distintos parámetros estudiados, así como medidas de dispersión de los mismos.

- **Representación gráfica:**

Los análisis probabilísticos se pueden representar de varias formas. Las más frecuentes son la curva de aceptabilidad y la nube de puntos o scatter-plot en el plano coste-efectividad.

A) CURVA DE ACEPTABILIDAD

Representa la probabilidad de que una intervención sanitaria sea coste-efectiva comparada con la alternativa, para distintos valores de un rango de valores monetarios máximos considerado aceptable por un decisor (lo que estaría dispuesto a pagar por una unidad más de resultado).

B) NUBE DE PUNTOS (SCATTER-PLOT) EN EL PLANO COSTE-EFECTIVIDAD

Representa la distribución conjunta de costes y efectos en un mismo plano. Cada uno de los puntos representa una simulación. La pendiente de la línea recta que une cualquier punto de la nube de puntos con el origen

de coordenadas representa la razón coste-efectividad incremental de esa simulación específica.

En el modelo para realizar el análisis coste-efectividad se realizó un análisis de sensibilidad univariante y probabilístico para evaluar los resultados.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. META-ANÁLISIS EN RED

1.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda electrónica en Medline, Embase y el Registro de ensayos clínicos central de la Cochrane mostró 2435 referencias potencialmente relevantes. La búsqueda manual a través de los abstracts de 2013 y 2014 del congreso general de ASCO produjo 62 resultados adicionales. Tras eliminar los resultados duplicados en ambas bases de datos, quedaron 1581 resultados. Después del proceso de selección, se identificaron 17 estudios que cumplían los criterios de inclusión en el meta-análisis, incluyendo dos abstracts de ASCO. (Figura 20)

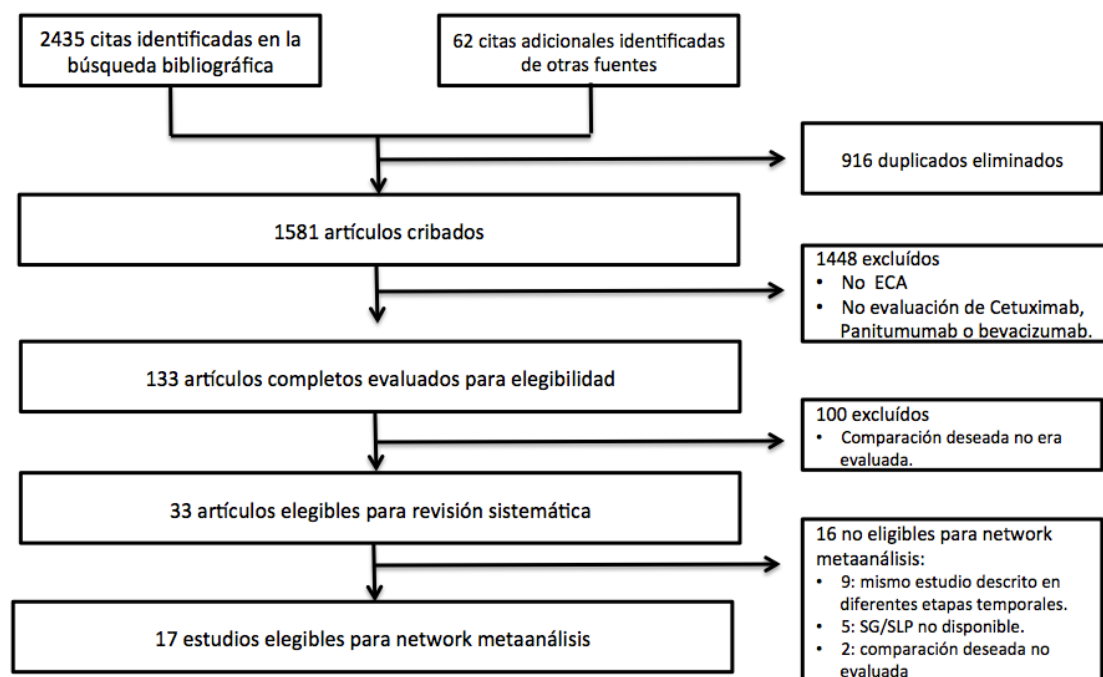


Figura 20. Diagrama PRISMA de los ensayos incluidos y excluidos tras identificación en la búsqueda bibliográfica.

Se realizaron comparaciones directas de los siguientes subgrupos:

- QT vs QT y bevacizumab (8 ECAs)
- QT vs QT e iEGFR (6 ECAs)
- QT y bevacizumab vs QT e iEGFR (3 ECAs)
- Se realizaron además comparaciones indirectas de QT en combinación con iEGFR vs QT en combinación con bevacizumab a través del comparador común de la quimioterapia sola (14 ECAs). El número de estudios analizados en el meta-análisis y las comparaciones realizadas se encuentran resumidas en la Figura 21.

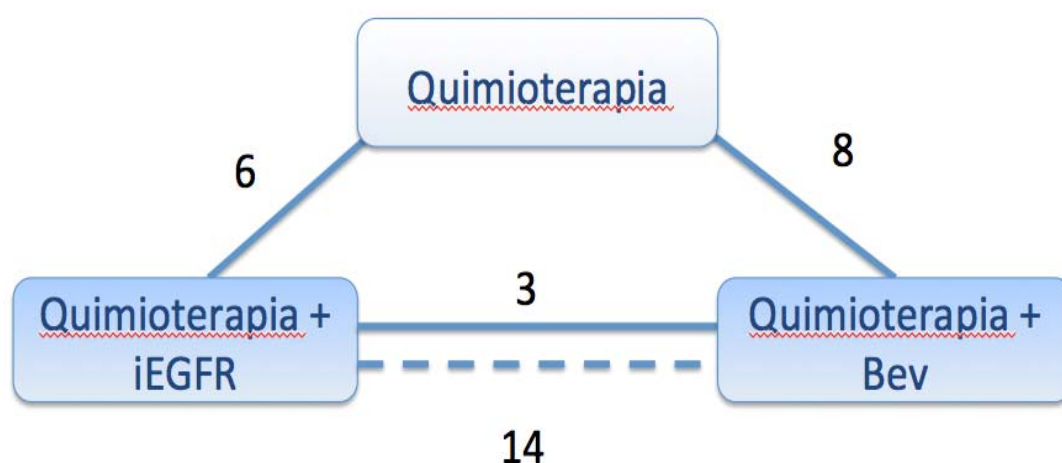


Figura 21. Red de comparaciones realizadas entre los tratamientos. Los números representan el número de estudios comparados entre los esquemas de tratamiento. Las líneas continuas y discontinuas representan comparaciones directas e indirectas, respectivamente. Bev: bevacizumab; iEGFR: inhibidores del EGFR.

1.2. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La calidad de los estudios incluidos en el meta-análisis en red fue evaluada utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de la Cochrane¹⁴¹. Una lista de sesgos se resume en las Figuras 22 y 23.

Todos los estudios incluidos eran aleatorizados, y se analizaron los resultados de SLP y SG de acuerdo al análisis por intención de tratar. Dos de los estudios incluidos en el análisis (CALGB 80405, ITACA) sólo han sido publicados en forma de abstract, por lo que no se pudo juzgar adecuadamente la presencia de sesgos.

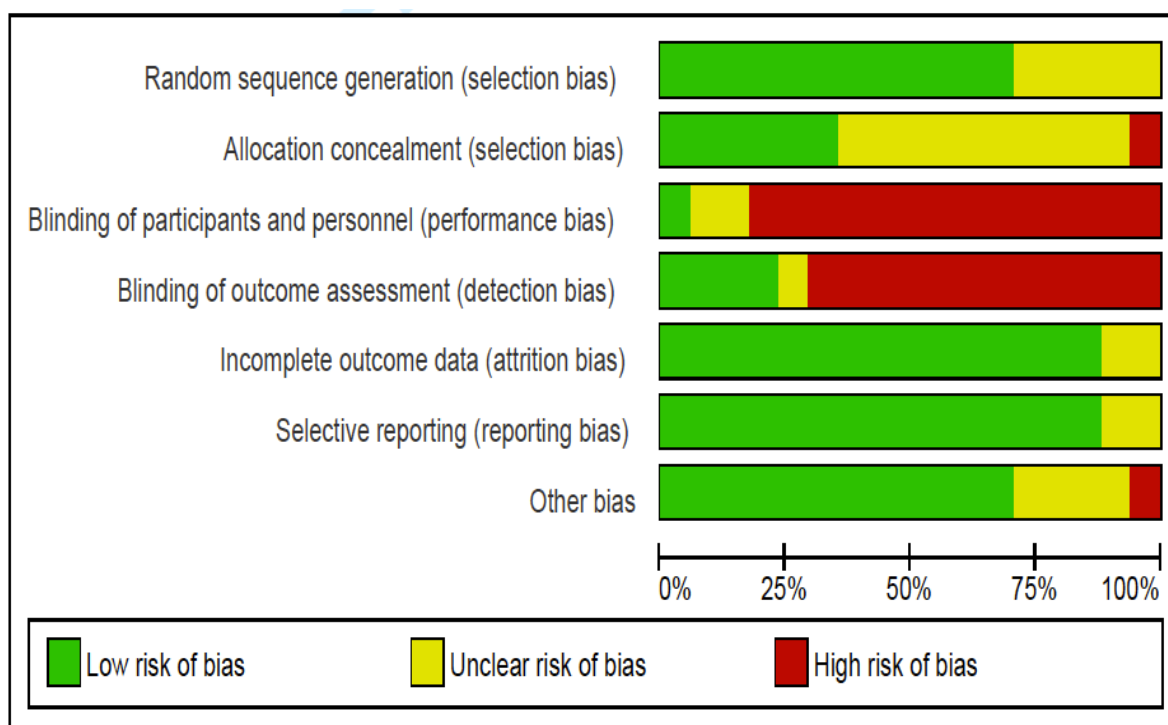


Figura 22. Riesgo de sesgo para los estudios incluidos.

Todos los ensayos proporcionaban datos de SLP y todos excepto uno (Kabbinavar et al, 2003) proporcionaban datos extraíbles para SG. En nueve de los estudios no había enmascaramiento ni de los pacientes ni de los clínicos, lo que podía llevar a un posible sesgo de evaluación en relación al objetivo primario de SLP.

La heterogeneidad estaba presente en algunas comparaciones, basándonos en los valores del estadístico I^2 . Sin embargo, los estudios eran comparables en términos de características de pacientes y resultados.

Bokemeyer 2011 (OPUS)	+	+	-	+	+	+	+
Douillard 2010 (PRIME)	+	?	-	-	+	+	-
Guan 2011 (ARTIST)	+	?	-	-	+	+	?
Heinemann 2013 (FIRE-3)	+	+	-	-	+	+	+
Hurwitz 2004	+	?	?	?	+	+	+
Kabbinavar 2003	+	?	?	+	+	+	?
Kabbinavar 2005 (AVF2192)	+	+	+	+	+	+	+
Maughan 2011 (COIN)	+	+	-	-	+	+	+
Passardi 2013 (ITACA)	?	?	-	-	?	?	?
Saltz 2008 (NO16966)	?	+	-	-	+	+	+
Saunders 2013 (AVEX)	+	-	-	-	+	+	+
Shwartzberg 2013 (PEAK)	+	+	-	-	+	+	+
Tebbutt 2010 (MAXX)	?	?	-	+	+	+	+
Tveit 2012 (NORDIC-VII)	+	?	-	-	+	+	+
Van Cutsem 2011 (CRYSTAL)	+	?	-	-	+	+	+
Venook 2014 (CALGB 80405)	?	?	-	-	?	?	?
Ye 2013	?	?	-	-	+	+	+
	1	2	3	4	5	6	7

Figura 23. Riesgo de sesgo para los estudios incluidos en el análisis.
 1:generación de secuencia aleatoria; 2:enmascaramiento de asignación;
 3:ciego de pacientes y personal; 4:ciego en evaluación del resultado;
 5:datos incompletos de resultados; 6:sesgo de información; 7: otros sesgos.

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Todos los estudios incluidos en el análisis eran estudios aleatorizados y específicos para el tratamiento en primera línea del CCRm. Las principales características de los estudios se encuentran resumidas en la *Tabla 15*. Cada estudio tenía un esquema de quimioterapia en una de las ramas de tratamiento y bien bevacizumab o un iEGFR junto con quimioterapia en al menos otra de las ramas de tratamiento.

En total, bevacizumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia, fue comparado en 8 estudios. Los iEGFR en combinación con quimioterapia vs quimioterapia, se compararon en 6 estudios, y bevacizumab junto con quimioterapia vs iEGFR y quimioterapia se compararon en 3 estudios. Todos los estudios incluidos en el meta-análisis disponían de datos de las medianas de SLP y SG.

Todos los estudios eran comparables en relación a las características de los pacientes. Las ramas de tratamiento de quimioterapia sola presentaban una SLP entre los 5,2-8,7 m, mientras que la SG de estas ramas de referencia presentaba valores entre los 13,8-22 m. Las medianas de SLP y SG de las ramas con esquemas de quimioterapia sola fueron inferiores en los estudios que examinaban la eficacia de bevacizumab que en aquellos que examinaban la eficacia de iEGFR. De los 14 estudios que comparaban la adición de iEGFR o bevacizumab a quimioterapia vs quimioterapia, 11 estudios encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP y 5 diferencias estadísticamente significativas en SG. Tres estudios que comparaban directamente la adición de bevacizumab a quimioterapia vs la adición de iEGFR

a quimioterapia, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP y un estudio encontró diferencias estadísticamente significativas en SG.

Estudio	Año	Esquema QT	TTO	n	Edad (a)	ECOG (%)	Seguimiento	SLP (m)	SG (m)
Estudios comparando QT + bevacizumab vs QT sola.									
Guan¹⁴² (ARTIST)	2011	Irinotecán, 5FU/LV	QT	64	50	0=36 1=64	Cada 3m, hasta muerte	4,2	13,4
			QT+ BEV	139	53	0=47 1=53		8,3	18,7
Hurwitz⁵¹	2004	Irinotecan, 5FU/LV	QT	411	59	0=55 1=44 2=<1	Hasta muerte, pérdida o fin de estudio	6,2	15,6
			QT+ BEV	402	60	0=58 1=41 2=<1		10,6	20,3
Kabbinavar¹⁴³	2003	5FU/LV	QT	36	ND	0=61 1=39	Cada 2m, hasta muerte o pérdida	5,2	13,8
			QT+ BEV	35	ND	0=60 1=40		9	21,5
Kabbinavar¹⁴⁴ (AVF2192)	2005	5FU/LV	QT	105	71	0=28 1=67 2=6	Cada 4m, hasta muerte, pérdida o fin de estudio	5,5	12,9
			QT+ BEV	104	71	0=29 1=64 2=8		9,2	16,6
Passardi¹⁴⁵ (ITACA)	2013	Oxaliplatino 5FU/LV	QT	194	ND	ND	18,4	8,4	20,6
		o Irinotecán, 5FU/LV	QT+ BEV	176	ND			9,2	20,6
Saltz⁵² (NO16966)	2008	oxaliplatino capecitabina	QT	701	60	0=60 1=40 2=0	27,6	8,0	19,9

			QT+ BEV	699	60	0=58 1=42 2=<1		9,4	21,3
Cunningham (AVEX) ⁵⁶	2013	Capecitabin a	QT	140	76	ND		5,1	16,8
			QT+ BEV	140	76		ND	9,1	20,7
Tebbutt ⁵⁵ (MAX)	2010	Capecitabin a	QT	156	69	0=58 1=38 2=4		5,7	18,9
			QT+ BEV	157	67	0=58 1=34 2=8	30,8	8,5	18,9
Estudios comparando QT + iEGFR vs QT sola									
Bokemeyer (OPUS) ⁷⁰	2011	Oxaliplatin, 5FU/LV	QT	97	60	0=39 1=51 2=10		7,2	18,5
			QT +iEGFR	82	62	0=39 1=54 2=7	ND	8,3	22,8
Douillard (PRIME) ^{iEr} ror! Marcador no definido.	2010	Oxaliplatin, 5FU/LV	QT	331	62	0- 1=94 >2=6		8,0	19,7
			QT +iEGFR	325	62	0- 1=94 >2=6	12,5	9,6	23,9
Maughan (COIN) ⁷⁷	2011	oxaliplatino capecitabin ó oxaliplatino 5FU/LV	QT	367	63	0=48 1=45 2=7	21	8,6	17,9
			QT +iEGFR	362	63	0=47 1=47 2=6	23	8,6	17,0

Tveit ⁷⁸ (NORDIC)	2012	Oxaliplatino 5FU/LV	QT	97	60	0=73 1=22 2=5	ND	8,7	22,0
			QT +iEGFR	97	60	0=68 1=28 2=4		7,9	20,1
Van Cutsem CRYSTAL ⁷⁶	2011	Irinotecan 5FU/LV	QT	350	59	0=57 1=39 2=4	29,4	8,4	20,0
			QT +iEGFR	316	61	0=57 1=39 2=4	29,9	9,9	23,5
Ye ¹⁴⁶	2013	oxaliplatino 5FU/LV	QT	68	59	0=79 1=21	25,0	5,8	21,0
		ó irinotecán, 5FU/LV	QT +iEGFR	70	57	0=83 1=17		10,2	30,9
Estudios comparando QT + bev vs QT + iEGFR									
Heinemann (FIRE-3) ⁹²	2013	irinotecán, 5FU/LV	QT +iEGFR	297	NA	0=52 1=46 2=2	Cada 3m, hasta muerte o pérdida. (max 5 años)	10	28,7
			QT + BEV	295		0=52 1=46 2=1		10,3	25
Schwartzberg, (PEAK) ⁶⁸	2014	oxaliplatino 5FU/LV	QT +iEGFR	142	63	0=63 1=37	ND	10,9	34,2
			QT + BEV	143	61	0=64 1=36		10,1	24,3
Venook ³¹ (CALGB)	2014	oxaliplatino 5FU/LV	QT +iEGFR	578	59	ND	24	10,4	29,9
		ó irinotecán, 5FU/LV	QT + BEV	559	59			10,8	29,0

Tabla 15. Principales características de los estudios incluidos en el meta-análisis. ND: no disponible;

1.4. META-ANÁLISIS DE COMPARACIONES DIRECTAS

Se llevó a cabo un meta-análisis de comparaciones directas utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Se realizaron meta-análisis de las comparaciones directas de la adición de iEGFR a quimioterapia vs quimioterapia y de la combinación de bevacizumab junto con quimioterapia vs quimioterapia. Los Forest plots con los HR para SLP y SG de estos análisis se encuentran en las Figuras 24 y 25.

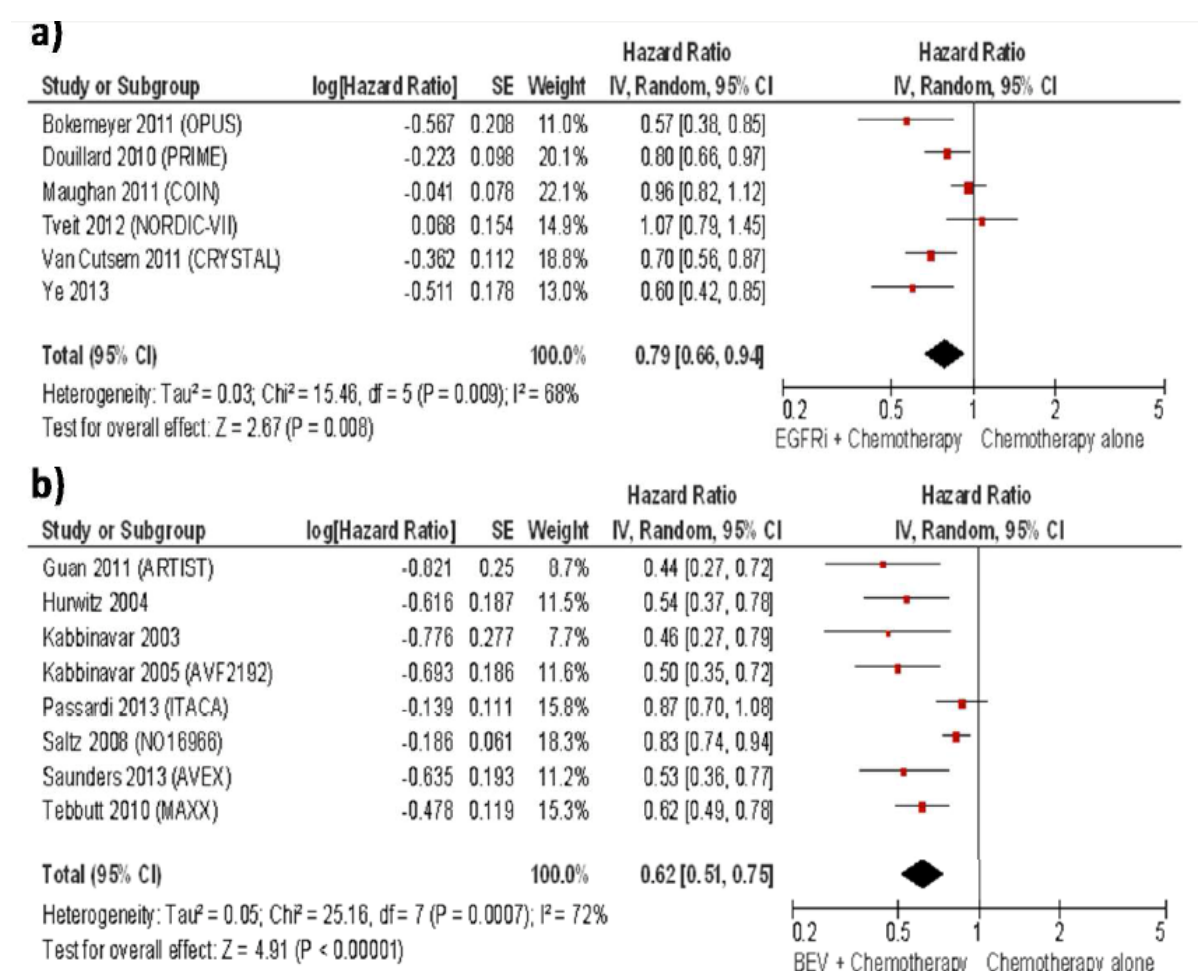


Figura 24. Forest plots del HR de SLP para las comparaciones: a) iEGFR con QT vs QT y b) Bevacizumab con QT vs QT sola. SE: desviación estándar; 95%CI: intervalo de confianza al 95%; QT: quimioterapia; iEGFR: inhibidor de EGFR.

El meta-análisis directo comparando QT vs QT con iEGFR incluyó un total de 6 estudios y mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del brazo de la combinación, con un HR=0,79 (IC95% 0,66-0,94). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG, con HR = 0,86 (IC95% 0,74-1,01).

Al meta-analizar los 8 estudios que evaluaban la adición de bevacizumab al tratamiento con quimioterapia se observó un beneficio estadísticamente significativo tanto en SLP, HR=0,62 (IC95% 0,51-0,75) como en SG, HR = 0,83 (IC95% 0,72-0,95) a favor de la rama que contenía el antiangiogénico.

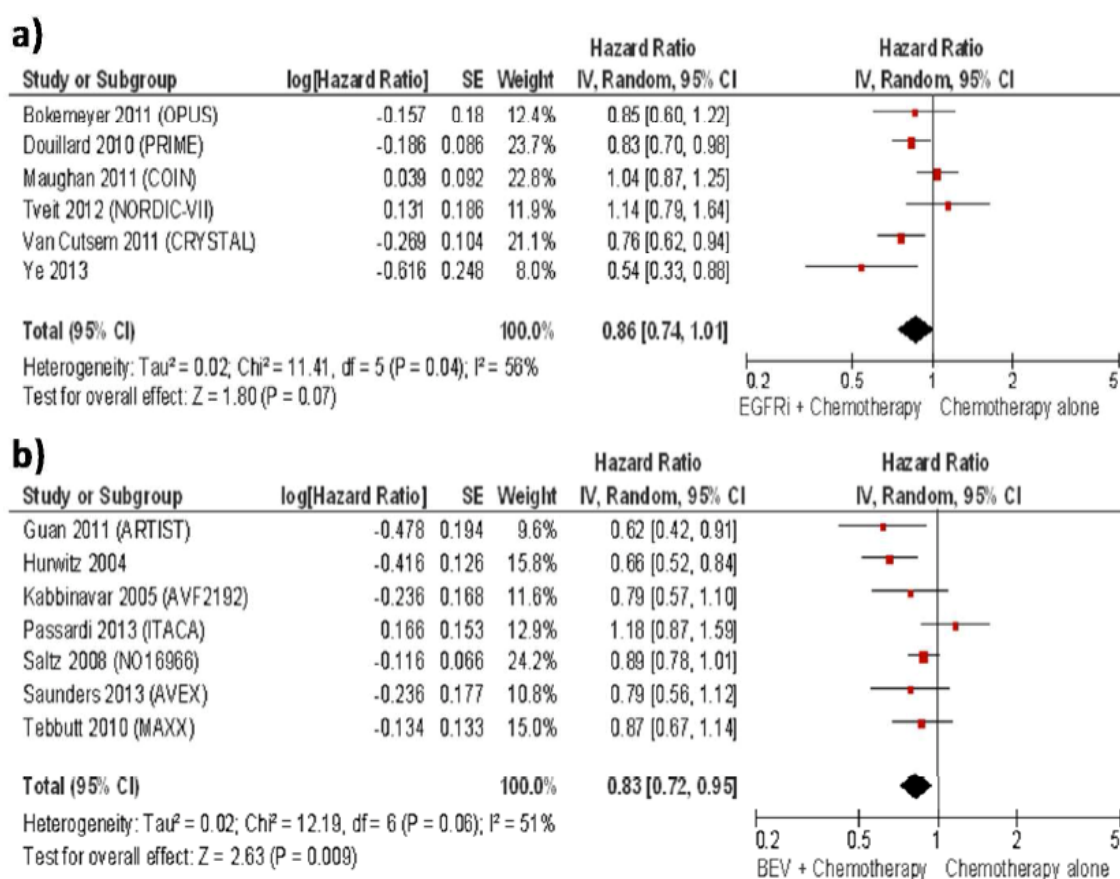


Figura 25. Forest plots del HR de SG para las comparaciones: a) iEGFR con QT vs QT y b) Bevacizumab con QT vs QT sola. SE: desviación estándar; 95%CI: intervalo de confianza al 95%; QT: quimioterapia; iEGFR: inhibidor de EGFR.

El meta-análisis directo comparando iEGFR con quimioterapia vs bevacizumab con quimioterapia no demostró diferencias entre ambos brazos en relación a SLP, HR=1,02 (IC: 0,93-1,13). (Figura 26).

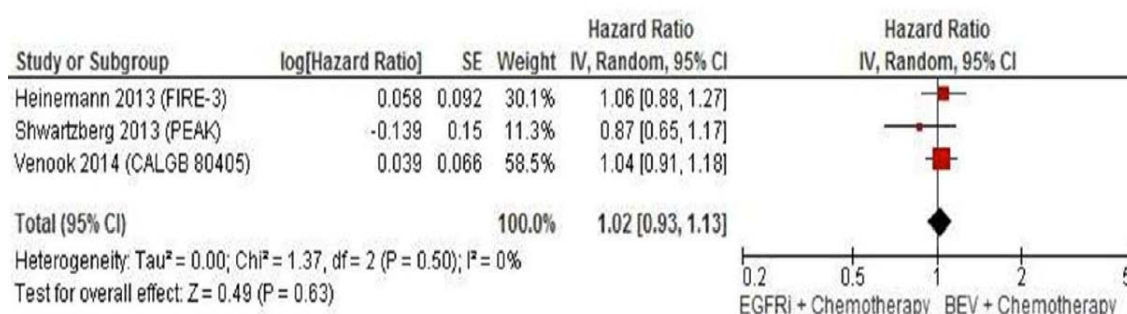


Figura 26. Forest plots del HR de SLP para la comparación de iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia. SE: desviación estándar; 95%CI: intervalo de confianza al 95%.

Sin embargo, en relación a SG se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo con iEGFR, HR=0,79 (IC:0,65-0,98). (Figura 27)

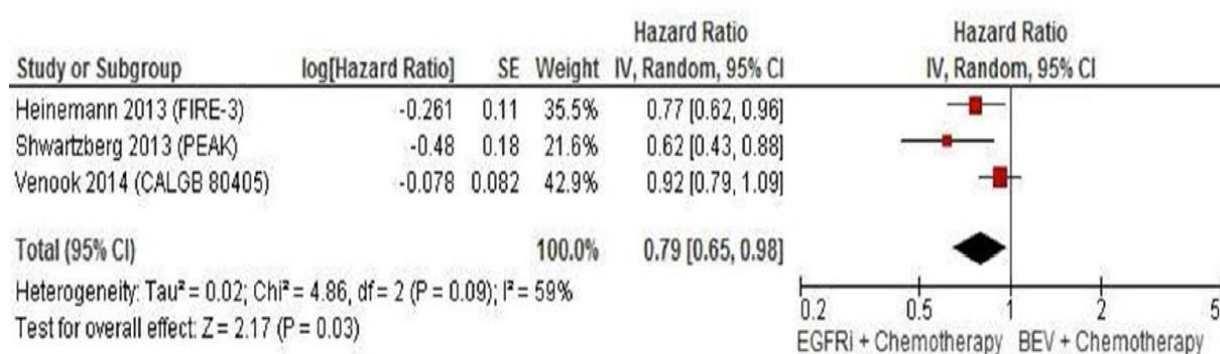


Figura 27. Forest plots del HR de SG para la comparación de iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia. SE: desviación estándar; 95%CI: intervalo de confianza al 95%.

Al realizar el meta-análisis con los datos provenientes del análisis extendido de RAS de estos tres estudios, se obtuvieron resultados similares, sin diferencias significativas en SLP, pero con un aumento de la SG a favor del brazo de iEGFR con HR= 0,78, (IC 95% 0,65-0,98). (Figura 28)

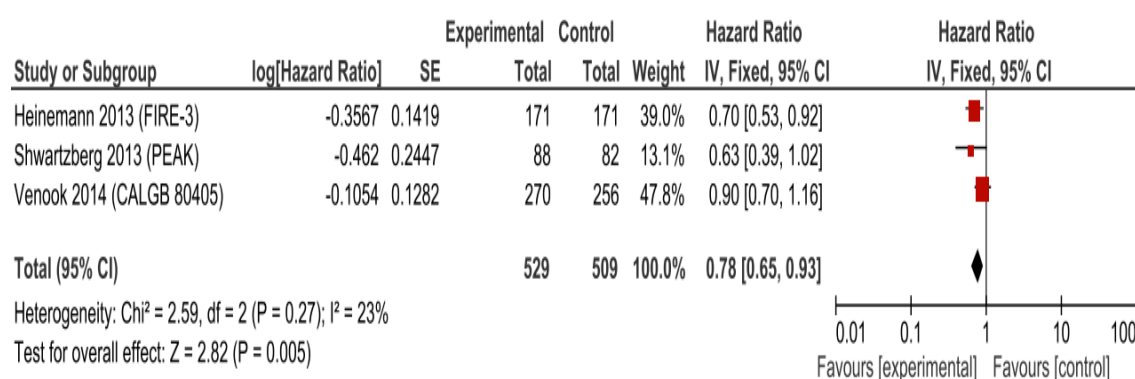


Figura 28. Forest plots del HR de SG comparando iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab con quimioterapia (análisis extendido de RAS). SE: desviación estándar; 95%CI: intervalo de confianza al 95%.

1.5 META-ANÁLISIS DE COMPARACIONES INDIRECTAS Y META-ANÁLISIS EN RED

La comparación indirecta de iEGFR vs bevacizumab mediante el comparador común de la quimioterapia (6 ECAs comparando iEGFR y QT vs QT, 8 ECAs comparando bevacizumab y QT vs QT) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en SLP, HR =1,26 (RC95%:0,93-1,75), ni en SG, HR = 1,05 (RC: 0,81-1,35).

El meta-análisis mixto, combinando las comparaciones directas e indirectas (17 ECAs), evaluando QT + bevacizumab vs QT + iEGFR, no mostró diferencias estadísticamente significativas en SLP ni SG, con una HR para SLP de 1,11 (IC 95%: 0,92-1,36) y una HR para SG de 0,91 (IC 95%: 0,75-1,09) (figura 29)

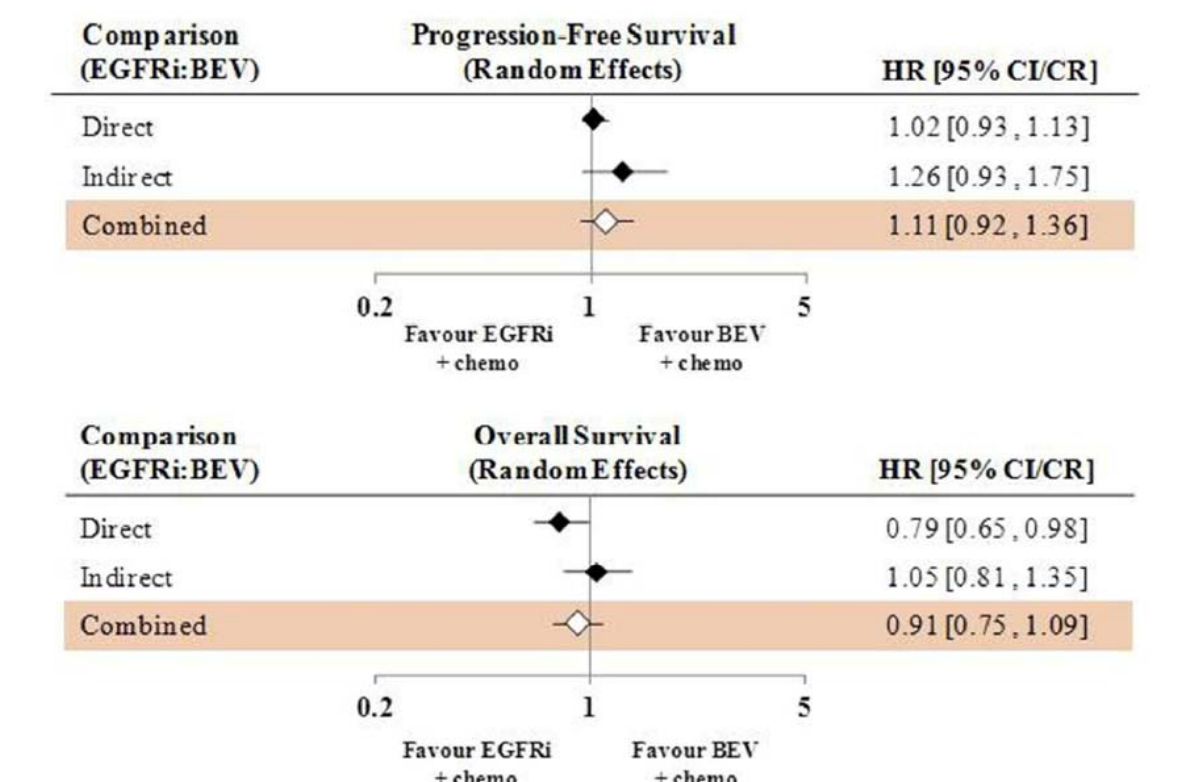


Figura 29. Forest plots del HR de SLP y SG del análisis directo, indirecto y combinado de iEGFR vs bevacizumab. 95%CI: intervalo de confianza al 95%; chemo: quimioterapia; iEGFR: inhibidor de EGFR; BEV: bevacizumab.

La Figura 30 muestra los HR para la comparación combinada de: ensayos previos a FIRE-3, ensayos hasta e incluyendo FIRE-3, todos los ensayos hasta e incluyendo CALGB 80405, y todos los ensayos excluyendo FIRE-3. La inclusión sucesiva de los ensayos FIRE-3 y CALGB 80405 en el tiempo no cambió los resultados que mostraban que ni la combinación con iEGFR ni la

combinación con bevacizumab eran superiores uno a otro, con mayor precisión a medida que se incluían más estudios.

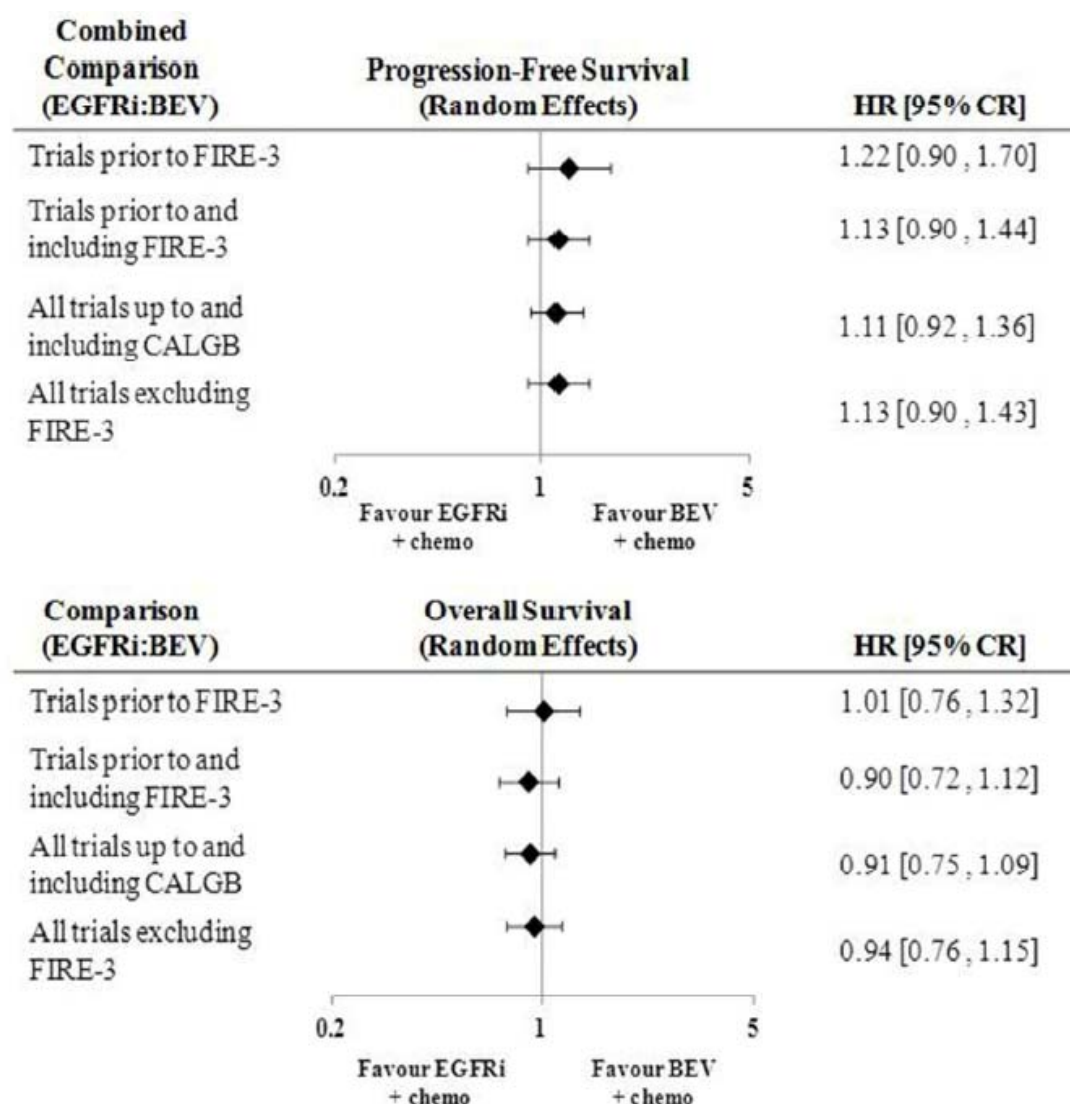


Figura 30. Forest plots mostrando HR de SLP y SG de la comparación combinada de: ensayos previos a FIRE-3, ensayos hasta e incluyendo FIRE-3, ensayos hasta e incluyendo CALGB, todos los ensayos excluyendo FIRE-3. chemo: quimioterapia; iEGFR: inhibidor de EGFR; BEV: bevacizumab; HR: hazard ratio.

1.6. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizaron análisis de sensibilidad ajustando por el efecto de los distintos tipos de esquemas de quimioterapia y por el modo de administración de las fluoropirimidinas (intravenosa en infusión rápida o en bolo, en infusión continua u oral). Los principales resultados se muestran en la Figura 31.

Los hallazgos son similares a los resultados basales obtenidos para SLP y SG del meta-análisis en red, lo que confirma la robustez de los resultados.

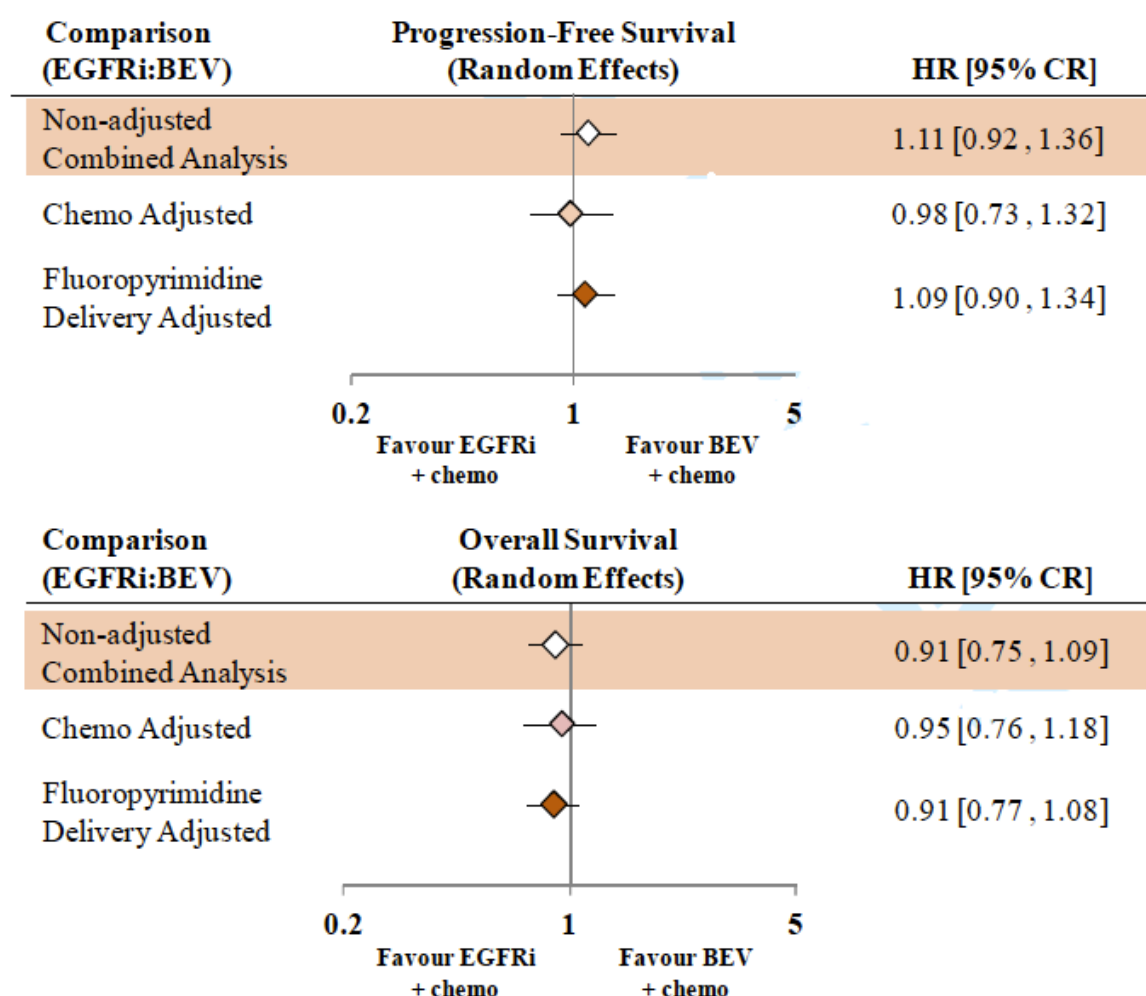


Figura 31. Forest plots de HR de SLP y SG del análisis combinado comparando iEGFR y QT vs bevacizumab y QT, sin ajustar y ajustados en función del tipo de QT y del modo de administración de la FP.

2. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Las principales características de la población canadiense de la que se obtuvieron los recursos utilizados se encuentran resumidas en la Tabla 16.

Características	Valor (n=64)
Sexo (%)	
• Hombre	51,6
• Mujer	49,0
Edad (media, rango)	67 (28-87)
Enfermedad M1 al diagnóstico (%)	41,0
Tiempo al diagnóstico M1	Media: 22 m
1ª Línea Quimioterapia	
Esquemas QT utilizados (%)	
• Quimioterapia + bev	65,7
• Quimioterapia + iEGFR	34,3
nº ciclos	Media (rango): 14,0 (1-40)
2ª Línea Quimioterapia	
Pacientes que reciben 2L (%)	76,8
Esquemas QT utilizados (%)	
• Quimioterapia + bev	10,2
• Quimioterapia	89,8
N ciclos	Media (rango): 7,3 (1-22)
3ª Línea Quimioterapia	
Pacientes que reciben 3L (%)	40,6
Esquemas QT (%)	
• iEGFR	61,6
• iEGFR + irinotecán	30,8
• Otros	7,6
N ciclos (rango)	6,4 (0-30)

Tabla 16. Características demográficas y de tratamiento de la cohorte de pacientes canadiense. n: número; M1: metástasis; m: meses; bev: bevacizumab; iEGFR: inhibidor EGFR; QT: quimioterapia.

2.2. UTILIDADES

Las utilidades en el modelo proceden de un total de 24 encuestas respondidas, lo que corresponde a una tasa de respuesta del 50%. La mayoría de los respondedores pertenecían a un hospital universitario (83%) y el 79% de ellos trataban pacientes con tumores gastrointestinales en más del 50% de su práctica clínica habitual. Las principales características demográficas se encuentran resumidas en la Tabla 17.

Característica		Número de oncólogos (n= 24)
Provincia	• Alberta	4
	• British Columbia	2
	• Ontario	18
	• Otra	0
Hospital Universitario	• Sí	20
	• No	3
	• ND	1
Tipo de Hospital	• Centro integral de cáncer	20
		3
	• Hospital General.	1
	• ND	
Años de experiencia	<5	3
	5-9	9
	10-14	5
	15-20	4
	>20	2
	ND	1
% Tumores GI vistos en la práctica diaria	<25	4
	25-50	4
	50-75	11
	>75	5

Tabla 17. Características demográficas de los respondedores de la encuesta. n: número; ND: no disponible; GI: gastrointestinal.

De esta encuesta se obtuvieron los valores de las utilidades para la primera, segunda y tercera línea de tratamiento del CCRm, que fueron 0.819, 0.78 y 0.728, respectivamente, y 0.267 para el tratamiento paliativo exclusivamente.

Se obtuvieron también las utilidades para los principales efectos adversos. Los datos completos de las utilidades obtenidas en la encuesta se encuentran en la Tabla 18.

Utilidades		
Tratamiento	Valor	Rango
1L tratamiento	0.819	0.779 – 0.860
2L tratamiento	0.78	0.738 – 0.821
3L tratamiento	0.728	0.670 – 0.785
Tratamiento paliativo tras progresión de la enfermedad	0.267	0.165 – 0.368
Efectos adversos grado 3-4	Valor	Rango
Nausea y vómitos	0.516	0.407 – 0.626
Diarrea	0.521	0.452 – 0.591
Mucositis	0.509	0.421 – 0.598
Neutropenia febril	0.720	0.664 – 0.776
Astenia	0.518	0.459 – 0.578
Toxicidad cutánea	0.618	0.548 – 0.688
Neuropatía	0.553	0.514 – 0.593
Perforación gastrointestinal	0.174	0.031 – 0.316
Evento tromboembólico	0.230	0.090 – 0.364

Tabla 18. Utilidades del modelo. 1L: primera línea; 2L: segunda línea; 3L: tercera línea.

2.3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

El coste total asociado a la administración de un mes de cada esquema de quimioterapia, la supervivencia esperada y el número de AVACs calculado en base a los valores de utilidad obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 19.

Nuestro análisis mostró una expectativa de vida de 2,29, 2,39 y 2,37 años de vida ganados (AVG) para las estrategias A, B y C respectivamente. La estrategia con una mayor efectividad clínica fue la estrategia B (iEGFR + irinotecán en 3L), con 1,54 AVACs, seguida de la estrategia C (iEGFR en 1L) y la estrategia A (iEGFR en 3L), con 1,50 y 1,48 AVACs, respectivamente.

La estrategia con mayor coste fue la estrategia C, con un coste total de 203.275\$, mientras que la estrategia A fue la menos costosa, con un coste total de 133.390\$. El coste de la estrategia B fue de 140.687\$.

El ratio coste-utilidad incremental (RCUI) para la estrategia B y C fue de 121.616 y 3.176.591, respectivamente, comparado con la estrategia A. La estrategia C se encuentra dominada por la estrategia B, dado que la estrategia C es más costosa y menos efectiva que la estrategia B. (Figura 32)

	Coste Total (\$)	Total AVAC	Total AVG (años)	Diferencia en coste (\$)	Diferencia en AVAC	RCEI (\$/AVAC)
Estrategia A	133.390	1,48	2,29	-	-	-
Estrategia B	140.687	1,54	2,39	7.297	0,06	121.616
Estrategia C	203.275	1,50	2,37	62.588	-0,04	Dominada

Tabla 19. Resultados de coste-efectividad. AVAC: años de vida ajustados a calidad; AVG: años de vida ganados; RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

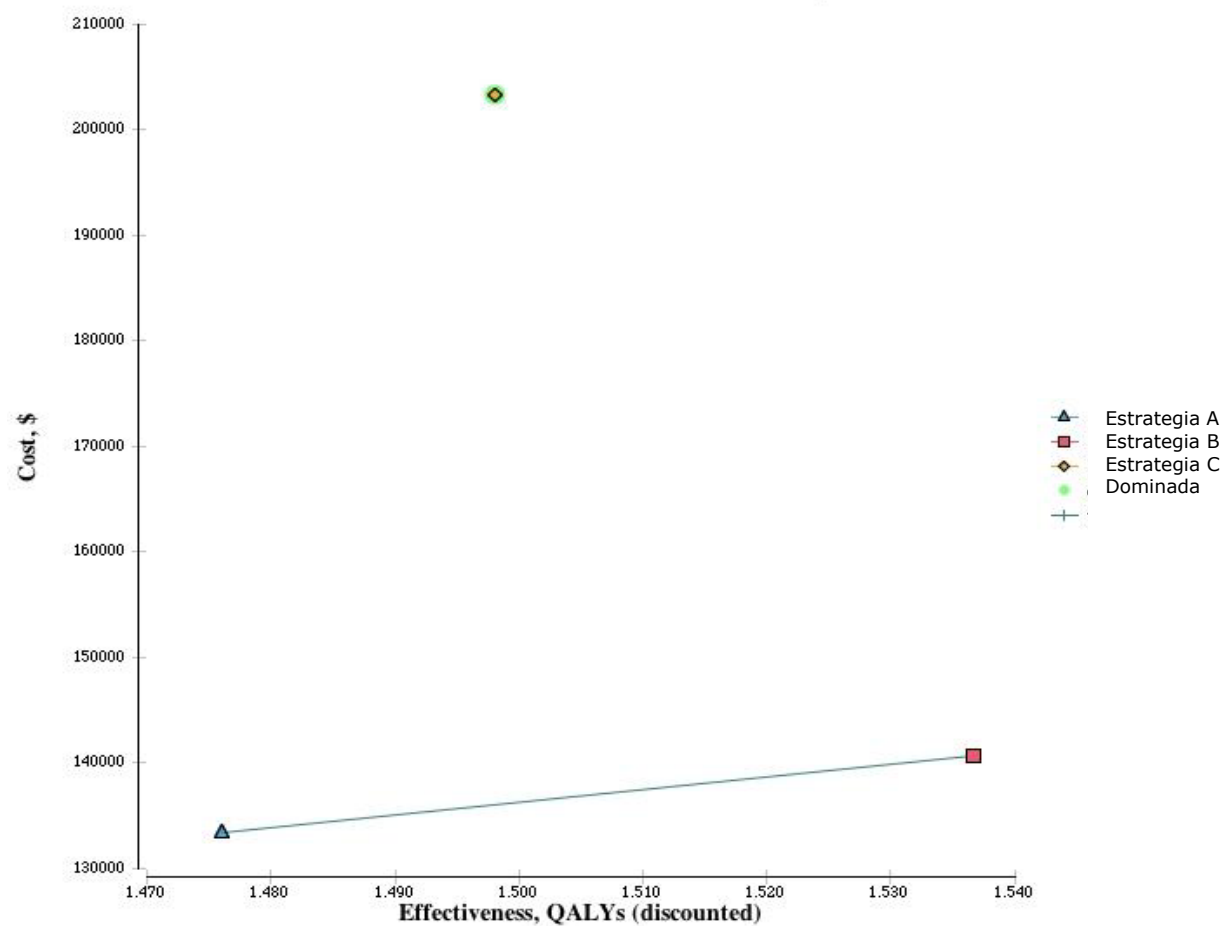


Figura 32. Plano coste-efectividad. El diamante amarillo representa la estrategia C, que se encuentra dominada por la estrategia B (cuadrado rojo), al encontrarse por encima de la línea que une la estrategia B con la A (triángulo azul).

2.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

2.4.1. Análisis de Sensibilidad Univariante

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para comprobar la robustez del modelo.

Los RCUIs fueron robustos para la mayoría de las variables del modelo. El análisis de sensibilidad mostró que el modelo era principalmente sensible a tres variables: el coste de adquisición de los fármacos, la SLP de los iEGFR respecto a bevacizumab, y el porcentaje de pacientes que alcanzan una tercera línea de tratamiento.

- **Coste de adquisición de fármacos:** el análisis de sensibilidad mostraba que la estrategia C (iEGFR en 1L) sólo resultaría coste-efectiva si el precio del iEGFR disminuyera a 853\$/mes, considerando una disponibilidad a pagar (DAP) de 100.000\$/AVAC.

- **Supervivencia libre de progresión de iEGFR vs Bevacizumab:** el análisis de sensibilidad mostró que el uso de iEGFR en 1L sólo resultaría coste-efectivo si el uso de iEGFR y quimioterapia en 1L fuera superior al uso de bevacizumab y quimioterapia, con un HR <0.23, considerando una DAP de 150.000\$/AVAC (figura 33).

- **Probabilidad de recibir 3L de tratamiento:** el análisis de sensibilidad mostró que el uso de iEGFR en 1L (estrategia C) sería más efectivo en expectativa de vida si menos del 30% de los pacientes fueran candidatos a 3L. Sin embargo, la estrategia sólo sería coste-efectiva cuando la probabilidad de recibir quimioterapia tras progresión a 2L fuera menos del 3%, considerando una DAP del 850.000\$/QALY. (Figura 34). Cuando se consideraba una DAP menor, la

estrategia no resultaba coste-efectiva independientemente de la cantidad de pacientes que recibiera una 3L.

Análisis de Sensibilidad (DAP)

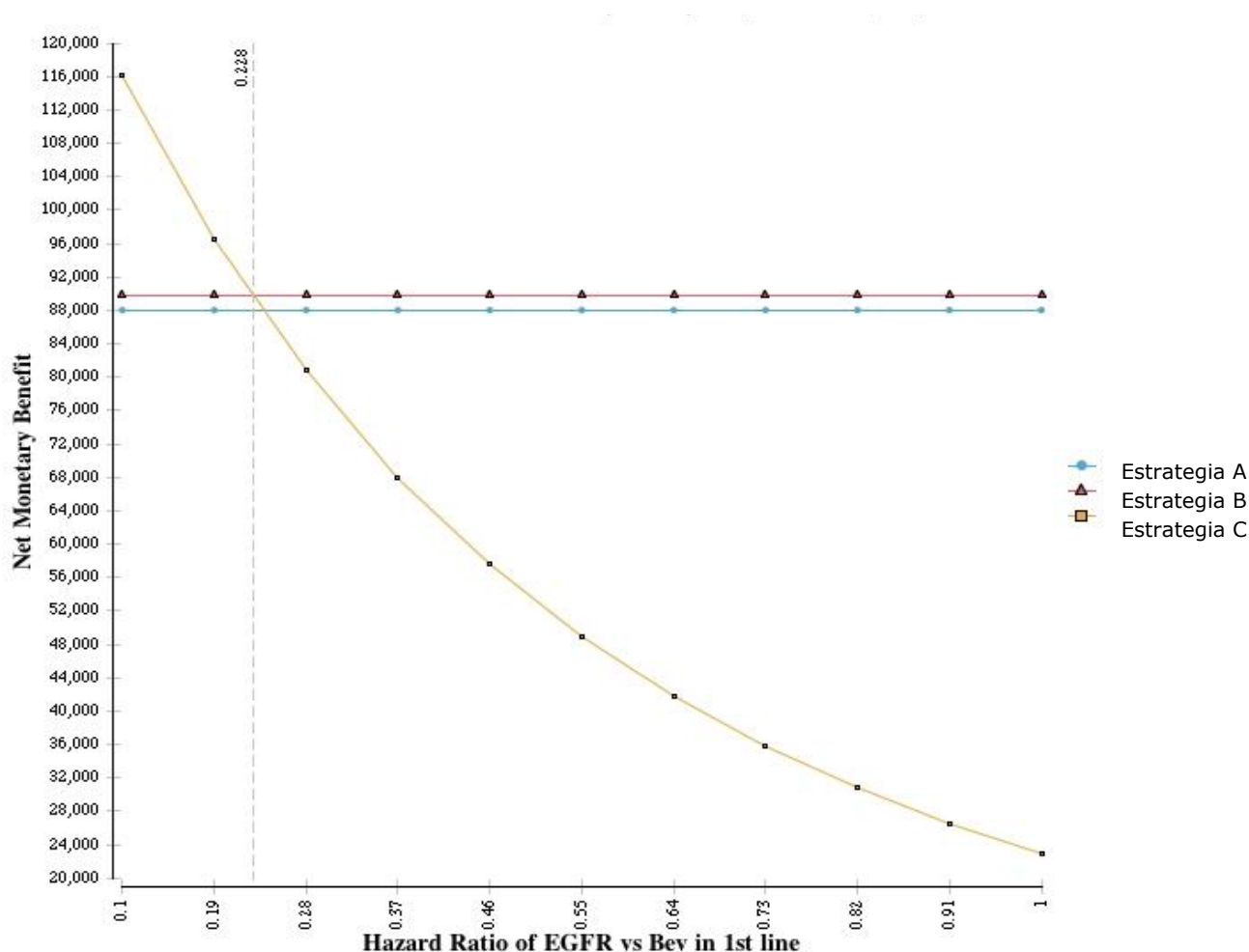


Figura 33. Análisis de sensibilidad univariante para el HR de la PFS de bevacizumab vs iEGFR en 1L. La estrategia C, representada por el cuadrado amarillo, sólo es coste-efectiva cuando el HR de la SLP de iEGFR vs Bev es <0.23. SLP: supervivencia libre de progresión; HR: hazard ratio; bev: bevacizumab; iEGFR: inhibidor de EGFR.

Análisis de Sensibilidad (DAP=850.000 \$)

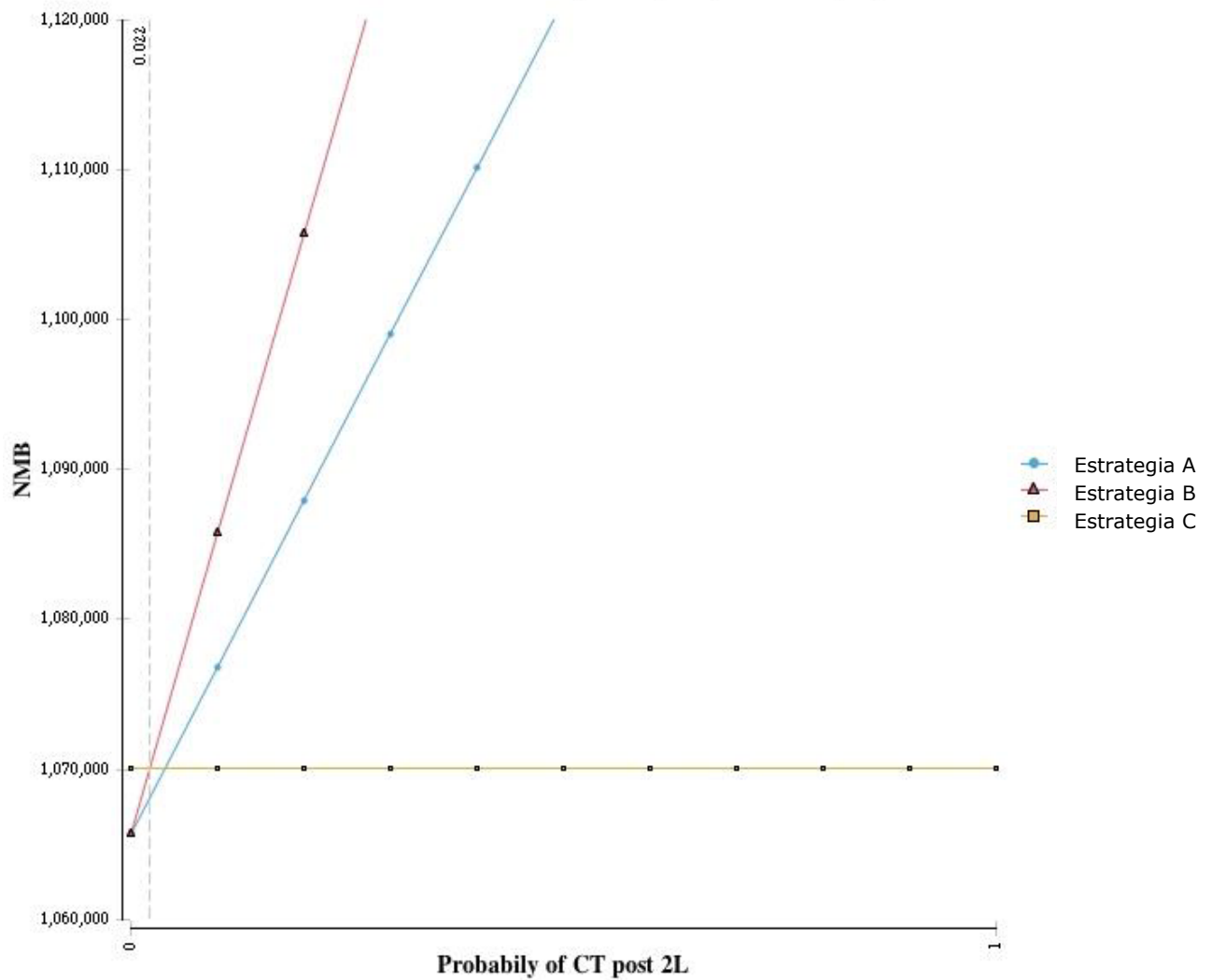


Figura 34. Análisis de sensibilidad para la probabilidad de recibir 3L de tratamiento. La estrategia C, representada por el cuadrado amarillo, sólo resulta coste-efectiva cuando la probabilidad de recibir quimioterapia en 3L es $<0,022$, con DAP de 850.000\$.

Para evaluar el impacto de la incertidumbre relacionados con los valores de las utilidades empleadas en el modelo, en el análisis de sensibilidad se incluyeron también las utilidades obtenidas de la literatura¹²⁶. Los resultados del análisis de sensibilidad indicaron la robustez del modelo para estos valores, ya que los resultados de coste-efectividad no variaron de forma relevante.

Variable	Caso base	Alternativas	RCUI Estrategia C vs A (\$/AVAC)	RCUI Estrategia B vs A (\$/AVAC)
Coste del fármaco iEGFR(mensual)		-25%	Dominada	98.915
		-50%	Dominada	71.301
		-75%	Dominada	43.687
Tipo de iEGFR	Cetuximab	Panitumumab	Dominada	102.083
Quimioterapia	FOLFIRI	FOLFOX	Dominada	126.757
Probabilidad de recibir 3L de quimioterapia	0.34	0.7	Dominada	120.184
		0.5	Dominada	120.184
		0.25	2,329,561	120.184
Eficacia de QT+ iEGFR vs QT+ Bev		HR 1	Dominada	-
		HR 0.7	\$336,499	-
		HR 0.5	\$213,415	-
		HR 0.3	\$162,129	-
		HR 0.1	\$133,992	-
Utilidades		1ª línea 0.821 2ª línea 0.781 3ª línea 0.681	Dominada	128.955

Tabla 20. Análisis de sensibilidad univariante. RCUI: ratio coste-utilidad incremental; AVAC: año de vida ganado ajustado por calidad; iEGFR: inhibidor de EGFR; 3L: tercera línea; QT: quimioterapia; Bev: bevacizumab.

2.4.2 Análisis de Sensibilidad Probabilístico.

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que las probabilidades de la estrategia B y C de ser coste-efectivas al compararlas a la estrategia A fueron del 50% y de casi el 0%, respectivamente, considerando una DAP de 200,000 \$/AVAC. Al compararla con la estrategia B, la estrategia C no resultó coste-efectiva al compararla probabilísticamente. (figura 35).

Coste-efectividad incremental estrategia C vs B

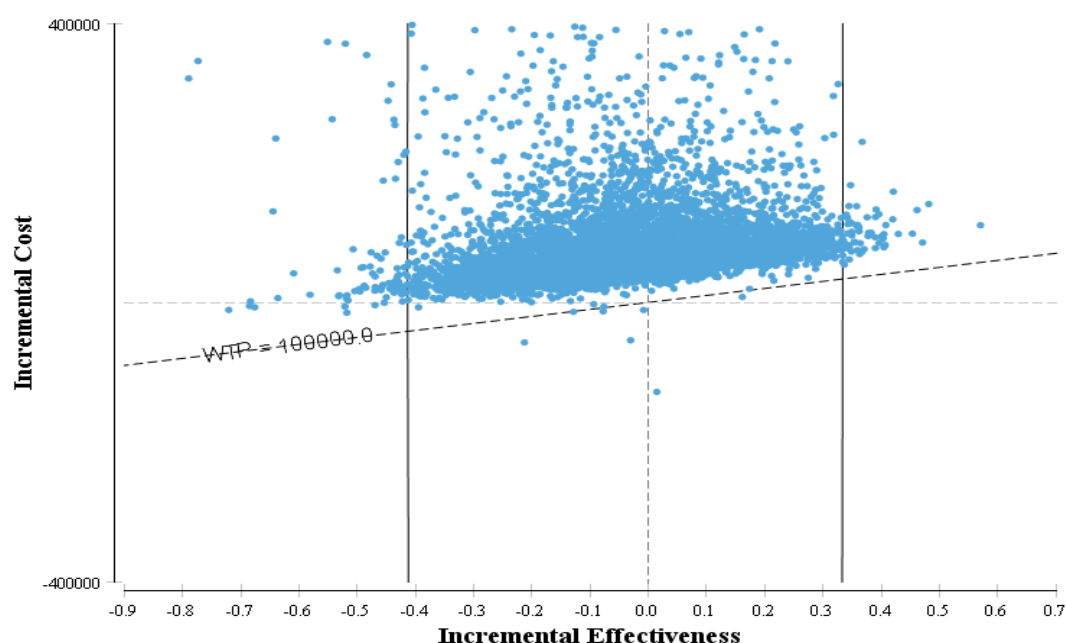


Figura 35. Scatter-plot del coste-efectividad incremental de la estrategia C comparada con la estrategia B (n=10.000). La pendiente de la línea representa el umbral de disponibilidad a pagar de 100.000\$/AVAC. Cada punto es un resultado de una simulación del análisis de sensibilidad probabilístico. Los puntos por debajo de la línea de puntos se consideran coste-efectivos considerando una DAP de 100.000\$/AVAC.

La curva de aceptabilidad de coste-efectividad se muestran en la Figura 25. Estas curvas muestran que la estrategia B puede resultar coste-efectiva, considerando una disponibilidad a pagar relativamente alta. Sin embargo el uso de iEGFR en primera línea (estrategia C) no resultaba coste-efectivo al compararlo con la estrategia A o B, independientemente del umbral de disponibilidad a pagar que se considerara.

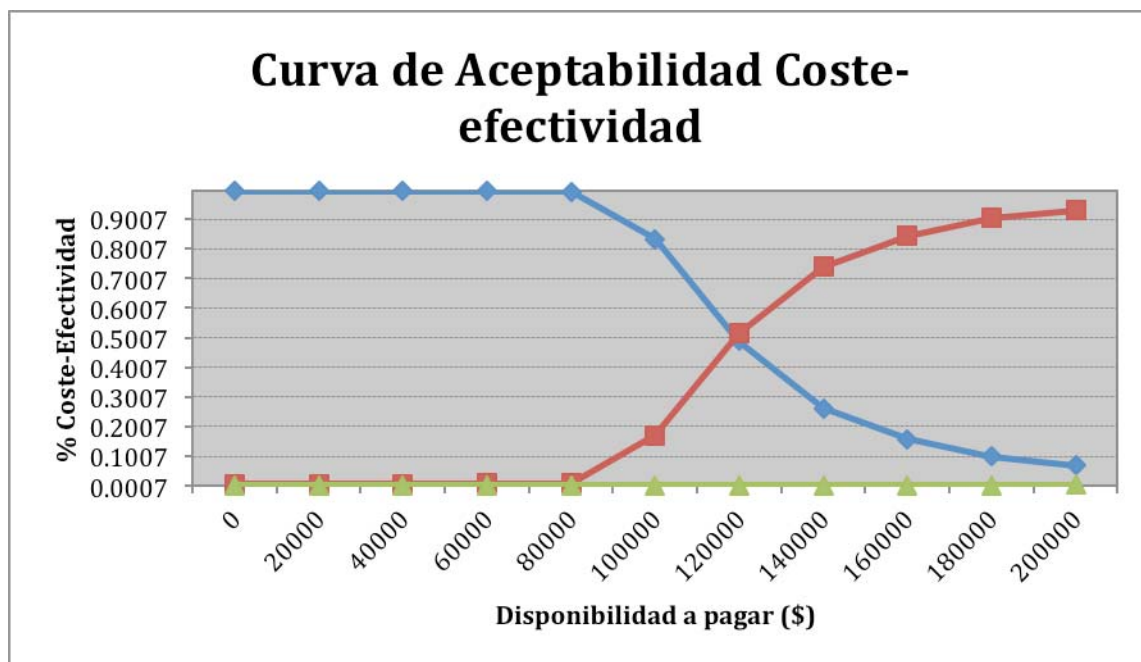


Figura 35. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad. Muestra la probabilidad de varias estrategias de tratamiento de CCRm de ser coste-efectivas en función de distintos umbrales de DAP. El uso de iEGFR en 1L, (triángulo verde) no es coste-efectivo considerando una DAP de 200.000\$/AVAC

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El CCR es uno de los tumores más frecuentes en nuestro país y su tratamiento tiene importantes repercusiones económicas en nuestro SNS. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados tienen o tendrán enfermedad diseminada en algún momento de su evolución. En el momento actual no hay consenso acerca de cuál es la alternativa terapéutica de elección para el tratamiento del CCR metastásico, ni cual es la secuencia óptima de administración de todos estos fármacos. En un contexto de opciones terapéuticas en constante crecimiento y restricción financiera creciente, el objetivo global de este estudio fue determinar qué secuencia de administración de fármacos para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico, K-Ras nativo, sería la más coste-efectiva desde la perspectiva de un sistema nacional de salud público.

Para ello, en primer lugar, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar si la adición de iEGFR o bevacizumab a la primera línea de tratamiento con quimioterapia en el CCRm, sin mutación de K-RAS en el exón 2, está asociada con un aumento en la SLP y la SG. Los ensayos incluidos en este estudio comparaban la combinación de quimioterapia con un iEGFR o bevacizumab frente a quimioterapia sola, o bien el uso de iEGFR con quimioterapia frente a bevacizumab y quimioterapia. Se han realizado tanto meta-análisis con comparaciones directas como indirectas, y un meta-análisis en red combinando la evidencia directa e indirecta, para determinar en qué medida

la combinación con estos fármacos antidiuréticos mejoraban los resultados de supervivencia.

Los resultados del meta-análisis en red no mostraron un beneficio en SG con el empleo de iEGFR en primera línea, en comparación con bevacizumab. Una tendencia que tampoco fue observada en la comparación indirecta de los esquemas de tratamiento. Sin embargo, los resultados del meta-análisis directo que comparaba la adición de iEGFR o bevacizumab a quimioterapia sí mostraron una mejoría de la SG con la adición de iEGFR a quimioterapia frente a la adición de bevacizumab, sin diferencias en cuanto a SLP. Esto puede ser debido al efecto del ensayo FIRE-3 en el análisis directo, que encontraba una mejoría estadísticamente significativa en SG con el tratamiento con iEGFR en combinación con FOLFIRI versus la adición de bevacizumab ($HR=0,77$, $p=0,017$). Los resultados del estudio CALGB 80405, el único con el plan y potencia estadística para demostrar diferencias en SG, fueron congruentes con nuestro meta-análisis en red. Es más, al evaluar el HR para SG con y sin la inclusión del estudio FIRE-3, los resultados del MA en red no se vieron modificados, manteniendo la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los resultados del análisis combinado, si bien la precisión de los hallazgos aumentaba con su exclusión, presentando un $HR=0,91$ ($IC_{95\%}:0,75-1,09$) y $HR=0,94$ ($IC_{95\%}:0,76-1,15$), respectivamente. Conviene destacar que el objetivo principal del estudio FIRE-3 fue la tasa de respuestas objetivas, para el cual resultó negativo (62% vs 58%, $p=0,18$). Cuando el objetivo primario pre-especificado de un estudio resulta negativo, los objetivos secundarios, entre los que se incluían la SLP y la SG, deben considerarse como exploratorios. Es más, evaluando estos resultados no se observaron diferencias significativas en la SLP (10 vs 10,3 m, $p=0,55$). Sin embargo, en la

SG la rama que contenía cetuximab mostró un aumento significativo de la supervivencia (28 vs 25, m, $p=0,02$). Esta discordancia despierta muchas preguntas. Por una parte, el aumento de SG sin diferencias en SLP resulta un hecho poco habitual en el CCRm, donde durante años se ha considerado la SLP como un marcador subrogado de SG¹⁴⁷. Es más, la separación de las curvas de supervivencia global ocurría después de los 18 meses de tratamiento. Lo que, junto con la ausencia de diferencias en la tasa de respuesta y SLP, sugiere que la mejoría en la SG puede deberse a eventos post-progresión. Este fenómeno, que ha sido justificado por los investigadores del estudio con una mayor “profundidad de respuesta” asociada al tratamiento con iEGFR¹⁴⁸, no se ha observado en otros estudios que comparan la adición de iEGFR a quimioterapia frente a quimioterapia sola, ni en el estudio CALGB 80405, ni en las comparaciones indirectas de iEGFR versus bevacizumab, ni en el meta-análisis en red realizado en este estudio. La discrepancia en la SG entre el meta-análisis en red y la comparación directa, influenciada por FIRE-3, puede sugerir que este estudio sea un outlier estadísticamente. Los resultados de SLP del meta-análisis en red fueron concordantes con los resultados de las comparaciones directas, que no demostraban una mejoría en la SLP al añadir los iEGFR al tratamiento.

Recientemente, dos meta-análisis evaluando el papel de los iEGFR y antiangiogénicos en primera línea de tratamiento del CCRm no resecable han sido publicados. Khattak y cols¹⁴⁹ publicaron una revisión sistemática y meta-análisis evaluando los estudios que compararan frente a frente iEGFR o anti-VEGF en combinación con quimioterapia. Realizaron un meta-análisis con comparación directa de tres estudios: PEAK, FIRE-3 y CALGB, con resultados similares a los obtenidos en nuestro análisis, sin diferencias significativas en

SLP, pero con una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo de iEGFR en SG (HR=0,79, p=0,026). Este estudio, a diferencia del nuestro, sólo tuvo en cuenta los estudios que realizaban una comparación directa de estos esquemas, sin integrar estudios previos. Pietrantonio y cols¹⁵⁰ también han publicado recientemente los resultados de un meta-análisis evaluando el papel de los iEGFR en el tratamiento de primera línea del CCRm sin mutación en RAS. En este estudio, se evaluaron todos los estudios aleatorizados que compararan el uso de iEGFR en combinación con quimioterapia (grupo experimental) frente a quimioterapia sola o en combinación con bevacizumab (grupo control). Al igual que en el estudio de Khattak y cols se llevó a cabo una comparación directa exclusivamente, sin evaluar indirectamente el efecto de los estudios que comparaban quimioterapia con bevacizumab vs quimioterapia. Los resultados de este estudio son concordantes con los nuestros, sin diferencias significativas en SLP al comparar iEGFR vs bevacizumab, ambos en combinación con quimioterapia, y con una diferencia estadísticamente significativa en SG a favor de los iEGFR vs quimioterapia, con HR=0,65 (0,55-0,77). Si bien el beneficio relativo fue mayor que el encontrado en nuestro análisis, probablemente fue debido a que en este estudio se excluyeron dos ensayos (COIN, NORDIC VII) que resultaron negativos para la adición de iEGFR a la quimioterapia. Los resultados de SG fueron también concordantes con nuestros hallazgos y los de Khattak et al, si bien, al igual que éste, sólo se llevaron a cabo comparaciones directas.

La principal fortaleza de nuestro estudio se encuentra en integrar los datos de todos los estudios aleatorizados publicados hasta la fecha evaluando el efecto de los inhibidores de EGFR o bevacizumab en combinación con quimioterapia, para el tratamiento en primera línea del CCRm en un meta-

análisis en red. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que ha realizado este tipo de análisis. Los meta-análisis en red resultan especialmente útiles cuando la evidencia de comparaciones directas es escasa o existen datos discordantes entre los estudios, como ocurre en esta situación. Al combinar los datos de comparaciones directas e indirectas se consigue información más precisa sobre el verdadero efecto de estos fármacos.

Una de las limitaciones de este estudio es que el meta-análisis en red se realizó a partir de los datos de los estudios correspondientes a los pacientes sin mutación de KRAS en el exón 2. A día de hoy sabemos que aquellos pacientes con mutaciones de KRAS no sólo en el exón 2, si no también en los exones 3 y 4, o con mutaciones de NRAS en los exones 2-4, no se benefician del tratamiento con iEGFR, y esto supone aproximadamente un 15% adicional de pacientes mutados excluidos para esta clase de fármacos. La relevancia del estudio extendido de mutaciones K- y N-RAS como factor predictivo negativo de la eficacia de los fármacos anti-EGFR no se conocía en el momento en el que este estudio se diseñó. El no haber excluido esta proporción adicional de pacientes con tumores RAS mutados del análisis puede haber infra-estimado el efecto de los iEGFR en la población sin mutación de RAS. Aún a fecha de hoy, estos datos no se encuentran disponibles para todos los estudios, por lo que no sería aconsejable su inclusión en el análisis en red ya que aumentaría notablemente la heterogeneidad del análisis. Sin embargo, en los tres estudios que comparaban frente a frente iEGFR y QT vs bevacizumab y QT sí hemos realizado también un meta-análisis con comparación directa incluyendo los resultados más recientes con un análisis extendido de RAS. Esta comparación mostró resultados similares a los hallados inicialmente en población KRAS nativa (exón 2), sin diferencias en SLP y manteniendo un beneficio en SG a

favor de los iEGFR de similar magnitud, con un HR de 0,78 (0,65-0,93). Esto sugiere que los hallazgos del meta-análisis en red no sufrirían importantes modificaciones. Por otro lado cabe destacar que los datos del análisis extendido de RAS del estudio CALGB disponibles hasta la fecha constituyen menos del 40% de la población del estudio, lo que supone un peso menor de este ensayo en los resultados. Será necesario reevaluar estos hallazgos una vez que la evaluación completa de las muestras se encuentre disponible para considerar adecuadamente el beneficio de los iEGFR en la SG.

En este estudio se ha observado también una moderada heterogeneidad en algunas de las comparaciones, que podría ser debida a las diferencias entre los distintos esquemas de quimioterapia utilizados en los ensayos, ya que también se observaban variaciones en la supervivencia entre los distintas ramas control con distintos esquemas de quimioterapia. Además, en el meta-análisis se incluyeron estudios con distintos iEGFR (cetuximab y panitumumab), lo cual también puede haber contribuido a la heterogeneidad. Sin embargo, esta agrupación está justificada ya que cetuximab y panitumumab parecen ser equivalentes en efectos tanto en combinación con quimioterapia como en monoterapia. Por otra parte, los estudios incluidos en el meta-análisis en red eran comparables en relación a las características de los pacientes.

Para intentar ajustar estos posibles factores de heterogeneidad se llevaron a cabo dos análisis de sensibilidad de forma independiente. El objetivo fue ajustar el efecto que podían producir en nuestros resultados posibles factores de confusión como el esquema de quimioterapia utilizado o el modo de administración de las fluoropirimidinas (en bolo vs infusión continua vs oral). El análisis de sensibilidad mostró resultados similares a los hallados en el meta-

análisis inicial y los resultados del meta-análisis en red, confirmando la robustez de los resultados.

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis evaluando el efecto del esquema de quimioterapia en el uso de inhibidores de EGFR¹⁵¹. Este meta-análisis evaluó ensayos clínicos aleatorizados que investigaran el tratamiento con quimioterapia vs la adición de un agente biológico, o dos esquemas de quimioterapia diferentes con el mismo agente biológico, independientemente de la línea de tratamiento en que se administrara. En total 25 estudios fueron incluidos en el análisis. Los resultados mostraron un beneficio de la adición de iEGFR tanto en SLP como en SG. Sin embargo la adición de iEGFR a esquemas de quimioterapia basados en oxaliplatino no mostró un aumento estadísticamente significativo ni en la SLP ni en la SG. Cuando se analizaron más en profundidad estos resultados, mostraron el beneficio de la adición de iEGFR a esquemas basados en FP con infusión continua, mientras que este beneficio no se observaba cuando el oxaliplatino era combinado con FP oral o en bolo, existiendo una interacción entre subgrupos, $I^2 = 72\%$, $p = 0,03$. Esta interacción no estaba presente en los esquemas con FP en infusión continua, sugiriendo que mientras que el efecto de la adición de inhibidores de EGFR a esquemas basados en irinotecán era independiente del tipo de FP utilizada, en el beneficio en combinación con esquemas basados en oxaliplatino se limitaba a aquellos esquemas que utilizaban FP en infusión continua. En nuestro estudio, a diferencia de éste, el análisis de sensibilidad realizado evaluando el impacto del tipo de quimioterapia no mostró diferencias respecto a los resultados iniciales. Similares hallazgos se encontraron en los estudios de Khattak et al y Pietraantonio et al previamente mencionados. Esto puede explicarse porque en el estudio de Chan et al se evaluaba la adición de iEGFR a quimioterapia en

distintas líneas de tratamiento: primera línea, segunda línea e incluso quimioterapia perioperatoria, incluyendo pacientes con metástasis resecables o potencialmente resecables como en el caso del estudio New EPOC¹⁵². Esta heterogeneidad en las características de los pacientes podría justificar las diferencias encontradas. Además, en este estudio no se incluyeron otros estudios de primera línea comparando bevacizumab versus iEGFR en combinación ambos con FOLFOX o FOLFIRI, como el estudio CALGB 80405, donde no se observaron diferencias en los resultados independientemente de si se trataba de un esquema de quimioterapia basado en oxaliplatino o irinotecán³¹.

Tras analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los iEGFR vs bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del CCRm no resecable, se evaluó un aspecto crucial: el coste efectividad de estos fármacos. Para ello se llevó a cabo un estudio de coste- efectividad sobre la estrategia óptima de uso de los iEGFR en el tratamiento del CCRm avanzado K-RAS no mutado. Este estudio evaluó el coste-efectividad de tres posibles estrategias de manejo en esta situación: diferir el uso de iEGFR a la tercera línea de tratamiento (estrategia basal) o emplearlos en primera línea.

El estudio encontró resultados similares en cuanto a eficacia clínica entre las diferentes estrategias, medidas en años de vida ganados (AVG) o años de vida ajustados por calidad (AVACs). Sin embargo, el uso de iEGFR como primera línea de tratamiento resultó menos coste-efectivo que nuestra estrategia basal (uso de iEGFR en tercera línea), con un ratio coste-utilidad incremental (RCUI) superior a los 3 millones de dólares. En relación a cuál es el momento óptimo de administración de los iEGFR, nuestro análisis muestra que el uso inicial de estos fármacos sería más efectivo si se espera que menos

del 30% de pacientes pueda recibirlos en tercera línea, y sólo resultaría más coste-efectivo si menos del 3% de los pacientes alcanzara una tercera línea de tratamiento.

El hallazgo más significativo de nuestro estudio fue que el uso de los iEGFR en la primera línea de tratamiento no resultaba coste-efectivo con un RCUI de 3,176,591\$/AVAC. La principal causa de este RCUI fue el coste de adquisición de los iEGFR. El uso de iEGFR en primera línea de tratamiento sólo podía considerarse coste-efectivo si el precio de estos fármacos disminuía a 894\$ al mes, considerando una disponibilidad a pagar (DAP) de 100.000\$/AVAC, o si la combinación de los iEGFR con quimioterapia probara ser más efectiva en primera línea, con un HR para la SLP inferior a 0,23, con una disponibilidad a pagar de 150.000\$/ AVAC.

Este estudio se ha realizado basado en los resultados del estudio CALGB 80405, el ensayo clínico aleatorizado de mayor tamaño muestral, comparando la combinación de bevacizumab o cetuximab a FOLFOX o FOLFIRI como primera línea de quimioterapia para CCRm KRAS no mutado. Como se ha comentado previamente, el objetivo principal de SLP no se alcanzó ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas de tratamiento de quimioterapia y bevacizumab vs quimioterapia e iEGFR (10.8 vs 10.4 m, HR 1.04 (0.91-1.17), $p=0.55$, respectivamente³¹. Además, este estudio no demostró la magnitud de beneficio suficiente para que el esquema de quimioterapia en combinación con iEGFR resultara el más coste-efectivo en primera línea, lo cual, según nuestro estudio ocurriría con un HR para $SLP < 0,23$ para iEGFR vs bevacizumab.

Previo a los resultados del estudio CALGB 80405, otros dos estudios compararon estas estrategias. Estos estudios no fueron incluidos en nuestro

análisis de coste efectividad ya que su tamaño muestral y consideraciones estadísticas hacen sus resultados cuestionables. Por una parte, el estudio PEAK que comparaba FOLFOX en combinación con bevacizumab frente a FOLFOX con panitumumab demostró una mejoría en la SLP de 13 frente a 10,1 meses a favor del brazo con iEGFR (HR 0.66, 95%CI 0.46-0.95, $p=0.03$), sin diferencias significativas en SG. El bajo número de pacientes ($n=170$) que participaron en este ensayo, la ausencia de una evaluación independiente de la respuesta y, sobretudo, la ausencia de un plan estadístico inicial, hacen sus resultados muy debatibles. Como se ha comentado previamente, la discordancia entre la SG y los resultados de la SLP y TR observados en el estudio FIRE-3 también ha despertado muchas dudas y hace estos resultados cuestionables. Además, teniendo en cuenta los resultados hallados en el meta-análisis en red, en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en SLP ni en SG entre ambos esquemas de tratamiento, elegir el estudio con mayor tamaño muestral y el único diseñado con la suficiente potencia estadística como para evaluar la SG, CALGB 80405, resulta la alternativa más razonable.

Recientemente, se han publicado dos estudios de coste-efectividad intentando también evaluar este relevante aspecto^{153,154}. Ewara et al realizaron un análisis coste-efectividad para tres posibles alternativas de tratamiento en la primera línea del CCRm KRAS no mutado: FOLFIRI + bevacizumab, FOLFIRI+ cetuximab y FOLFIRI + panitumumab. Sus resultados fueron concordantes con este estudio, y mostraban la dominancia de FOLFIRI+ bevacizumab frente a las otras dos estrategias. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio este análisis no incluyó los datos de eficacia de los ensayos más recientes disponibles en los que bevacizumab e iEGFR son comparados frente a frente, si no que utilizaron datos de estudios pivotaes en los que la

combinación de iEGFR o bevacizumab es comparada con quimioterapia, proporcionando una estimación menos precisa. Además, en este estudio se consideraron distintas alternativas para la primera línea de tratamiento, pero un tratamiento común en subsecuentes líneas (quimioterapia y posteriormente iEGFR) proporcionando una visión menos dinámica que la de nuestro modelo. Resultados similares se obtuvieron también en el estudio presentado por Lawrence y cols, en el que los esquemas de quimioterapia en combinación con bevacizumab resultaron más coste-efectivos que el uso de iEGFR. También en este caso el estudio presenta la limitación de haber utilizado estudios más antiguos para los datos de eficacia de la primera línea y las líneas posteriores están manejadas de forma estática con valores obtenidos de la literatura.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que los datos sobre el consumo de recursos se obtuvieron del análisis detallado de una revisión de historias clínicas de pacientes con CCRm tratados en un sistema público de salud. Esto ofrece una estimación más realista del uso de quimioterapia en la práctica clínica habitual que a través de datos procedentes de un panel de expertos. Así mismo se aleja también del sesgo que produce una recogida de recursos dentro de un ensayo clínico, donde las visitas, analíticas o pruebas de imagen pueden diferir de la práctica clínica habitual.

Una cuestión a tener en cuenta al adoptar la estrategia basal de tratamiento (uso de bevacizumab en primera línea) es que no todos los pacientes podrán recibir una tercera línea de tratamiento debido a múltiples causas, como el empeoramiento del estado general, la acumulación de toxicidad, o potenciales cambios en las preferencias del paciente a medida que la enfermedad progresa, que puede llevarle al rechazo del tratamiento. Esto conllevaría el no tratamiento con iEGFR. El análisis de decisión llevado a cabo

mostró que si menos del 30% de pacientes eran candidatos a una tercera línea de tratamiento, el uso de iEGFR de inicio sería más efectivo en términos de expectativa de vida. En un estudio llevado a cabo por Hess y cols se analizó de forma retrospectiva la información de una base de datos, con los datos clínicos de 91 centros de Estados Unidos. Los patrones de tratamiento sistémico para el CCRm en 1655 pacientes fueron evaluados, indicando que tan sólo un 20% de los pacientes alcanzaban una tercera línea de tratamiento¹⁵⁵, una cifra inferior a la observada en ensayos clínicos. Pero incluso si las estimaciones de Hess y cols están en lo cierto, y el uso de iEGFR fuera más efectivo al inicio, nuestro análisis de sensibilidad mostró que el uso de iEGFR en primera línea sólo resultaría coste-efectivo si menos del 3% de pacientes fueran capaces de alcanzar una tercera línea, a costa de aceptar un umbral de disponibilidad tan alto con 750.000\$/AVAC. Por lo tanto, el uso de iEGFR es muy poco probable que resulte coste-efectivo, incluso con una bajo porcentaje de pacientes alcanzando tercera línea, a los costes actuales del medicamento.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el hecho de que los valores de utilidad no fueron obtenidos de pacientes directamente, si no utilizando la encuesta de calidad de vida EQ-5D, encuestando a oncólogos médicos especialistas en el tratamiento del cáncer colorrectal. Algunos estudios han reflejado diferencias significativas en la percepción de la salud del médico en comparación con la del paciente^{156,157}, por lo que estos datos pueden alejarse de la percepción real. Por ello, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad considerando valores de utilidades procedentes de la literatura, de ensayos clínicos, en lugar de los valores subrogados obtenidos de oncólogos médicos. Este análisis, no mostró cambios significativos en los resultados del modelo, confirmado la robustez del mismo.

Otra limitación es que este estudio tomó la perspectiva del gobierno como financiador, por lo que los costes indirectos relacionados con una pérdida o una disminución de la productividad debidas a la enfermedad o el tratamiento, no fueron tenidos en cuenta. Otros costes sanitarios indirectos que repercuten principalmente en el gasto del paciente o su familia, tampoco fueron considerados.

Pero quizá una de las cuestiones más relevantes es cómo de aplicable resulta esto a la realidad del Sistema Nacional de Salud español. La única forma de responder esto es mediante la realización de un análisis coste-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud español que evalúe las estrategias de tratamiento más comunes en nuestro medio. Sin embargo, como se ha visto en el análisis de sensibilidad, los valores claves que influían el coste-efectividad eran el coste de adquisición de los fármacos, la efectividad de un tratamiento frente a otro y el porcentaje de pacientes que alcanzaban una tercera línea. Todos ellos, aspectos comparables a nuestro sistema. Si bien, el coste de los iEGFR resulta mucho más costoso en Canadá que en nuestro país, está lejos de los 894\$ mensuales que según los hallazgos de nuestro análisis de sensibilidad, sería necesario que costara para que su uso resultara coste-efectivo en primera línea. Así mismo el estudio retrospectivo con recogida de recursos llevado a cabo en nuestro centro, mostró que un 43% de los pacientes alcanzarían la tercera línea de tratamiento, similar a los hallazgos de la cohorte canadiense y alejado también del 3% que sería necesario para que los iEGFR fueran coste-efectivos al utilizarlos de inicio. Por otro lado, hay que considerar que fármacos, como regorafenib que se encuentran ya comercializado en España, no ha sido incluido en el análisis. El uso de este fármaco no impactarían las diferencias en el modelo puesto que se

administraría de igual forma en una u otra estrategia tras la progresión a líneas previas. Convendría tener en cuenta sin embargo, el uso de antiangiogénicos (bevacizumab o aflibercept) en la segunda línea de tratamiento, tras progresión a una primera línea con bevacizumab. Una práctica que ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión, pero que también encarecería el coste. Sería necesario llevar a cabo un análisis más profundo para resolver estas cuestiones con más certeza, pero en general, teniendo en cuenta las características de ambos sistemas de salud, y los puntos claves que condicionan el coste-efectividad, podemos obtener una valiosa información, a tener en cuenta en nuestra práctica clínica habitual.

Se debe tener en cuenta, no obstante, que estos resultados han sido obtenidos en escenarios que son subsidiarios de experimentar múltiples cambios (p.ej. cambios en el precio de los medicamentos, cambios en la proporción de pacientes que reciben terceras o sucesivas líneas de tratamiento, identificación de nuevos biomarcadores que den lugar a una selección más restringida de pacientes para el empleo de determinadas terapias, etc.). Todo ello puede dar lugar a contextos terapéuticos nuevos que deben ser investigados específicamente.

De acuerdo con los valores de ASCO, y las medidas de contención de gasto llevadas a cabo en nuestro país en los últimos años, deberíamos recordar que cuando la eficacia en años de vida ganados y AVAC son equivalentes entre distintas alternativas, el tratamiento menos costoso debería ser considerado. Teniendo en cuenta el CCRm es la tercera causa más frecuente de cáncer en los Estados Unidos, donde aproximadamente 40.000 pacientes con esta enfermedad son tratados anualmente, se podrían alcanzar ahorros muy

significativos eligiendo la estrategia más coste-efectiva. De acuerdo con los datos de este estudio, 69.885\$ podrían ahorrarse por paciente si se utilizara bevacizumab en primera línea y se retrasara el uso de iEGFR a la tercera línea, lo que implicaría un ahorro anual de 2.795.400.000\$ de costes sanitarios en EEUU. En España se diagnostican unos 28.000 casos nuevos de cáncer de colon al año, de los cuales aproximadamente un 20% se presentarán con enfermedad metastásica no resecable al diagnóstico. Considerando un ahorro por paciente al año de 61.845 € anuales, se podría producir un ahorro anual superior a los 346 millones de euros con la estrategia propuesta.

Los resultados de nuestro estudio son, por lo tanto, muy relevantes para nuestro SNS. Resulta esencial proporcionar la mejor atención a nuestros pacientes sin arruinar el sistema sanitario. Por lo tanto, es fundamental el desarrollo de un sistema de salud basado en valores, que tenga en cuenta el coste-efectividad como un elemento clave del proceso de toma de decisiones. De lo contrario, teniendo en cuenta el continuo desarrollo de nuevos fármacos, los elevados costes de los tratamientos anti-diana y sus modestos beneficios en supervivencia, los sistema de salud serán eventualmente insostenibles.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El meta-análisis en red que evaluó mediante la combinación de comparaciones directas e indirectas la eficacia de añadir iEGFR vs bevacizumab a la quimioterapia para el tratamiento de primera línea de CCRm no resecable, sin mutación en el exón 2 de KRAS, mostró la ausencia de diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global entre ambos esquemas de tratamiento.
- Considerando únicamente las comparaciones directas de iEGFR vs bevacizumab con quimioterapia, el meta-análisis no mostraba diferencias en supervivencia libre de progresión, con un incremento de la supervivencia global a favor de los iEGFR.
- El análisis coste-efectividad mostró eficacia clínica comparable en términos de expectativa de vida y años de vida ajustados por calidad de las distintas estrategias secuenciales analizadas. Sin embargo, el uso de iEGFR en primera línea no resultó coste-efectivo. La estrategia más coste-efectiva fue el uso de bevacizumab en primera línea, difiriendo los iEGFR a tercera línea de tratamiento.
- Serán necesarios realizar nuevos estudios coste-efectividad en un futuro, considerando la perspectiva de cambio que nos rodea, para conocer las mejores estrategias disponibles en nuestro país.

APÉNDICE

APÉNDICE

ENCUESTA PARA LA EVALUACIÓN DE UTILIDADES

Quality of Life in Metastatic Colorectal Cancer Treated with Chemotherapy Survey

We are conducting a survey to assess expert opinion regarding the quality of life (QoL) of patients with metastatic colorectal cancer.

We will present you with 14 different clinical scenarios that a metastatic colorectal cancer patient treated with chemotherapy may experience. Below each scenario you will find 5 different **aspects** assessing QoL (*mobility, self-care, usual activities, pain, and anxiety/depression*). Please, **check** the box for the statement that you think reflects better the patient's state regarding that aspect for each scenario.

And also, please rate from 0 to 100 the patient's health state for each scenario (being 0 the worst imaginable and 100 the best imaginable).

Completing this survey will only take you 10-15 minutes.

1. Please answer the following questions by checking the box:.

Province where you practice :

- ☐ Alberta ☐ British Columbia ☐ Manitoba ☐ New Brunswick
☐ New Foundland and Labrador ☐ Northwest Territories ☐ Nova Scotia ☐
Nunavut
☐ Ontario ☐ PEI ☐ Quebec ☐ Saskatchewan ☐ Yukon

Do you practice in a University affiliated centre? ☐ Yes ☐ No

In which of the following types of centres do you practice?

- ☐ Comprehensive Cancer Centre. ☐ General Hospital.

Years in Practice: ☐ 0 - 4 ☐ 5 - 9 ☐ 10 – 14 ☐ 15 – 20
☐ > 20

Which percentage of your practice involves GI tumors?

- ☐ <25% ☐ 25-50% ☐ 50-75% ☐ >75%

2. 55 year old male presents with a change in bowel movements and was found on a colonoscopy an ulcerated mass in the sigmoid. The biopsy confirmed invasive adenocarcinoma of the colon. A staging CT scan showed multiple bilobar liver metastases and lung metastases. The patient is treated with chemotherapy **without** any significant side-effects. Please **check** the box that you think best reflects the patient's state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

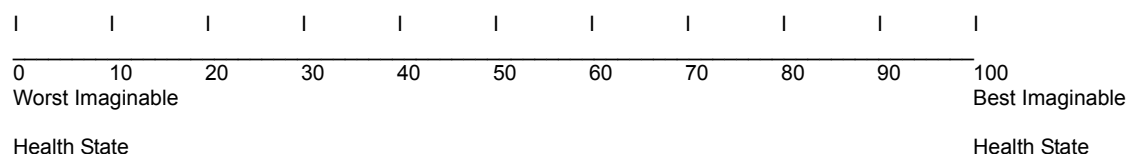
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



3) In this scenario, a patient is again treated with chemotherapy but develops **nausea** and vomiting. He vomited 7 times and required IV hydration and IV anti-emetics in the emergency department. Please **check** the box that you think best reflects the patient's state for each aspect.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

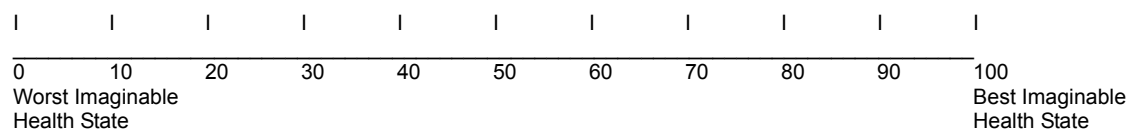
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



4) In this scenario, the patient is treated with chemotherapy but develops **diarrhea** with 8 bowel movements per day and eventually requires hospitalization for IV fluids. He is discharged after 2 days. Please **check** the box that you think best reflects the patient's state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

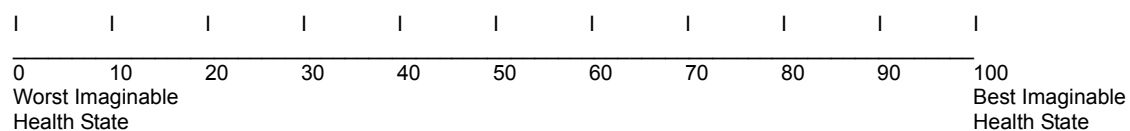
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



- 5) In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and develops **mucositis**. He is unable to eat or drink adequately due to the pain despite using mucositis mouthwash. He is admitted to hospital for IV hydration. He is discharged after 4 days. Please **check** the box that you think best reflects the patient's state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

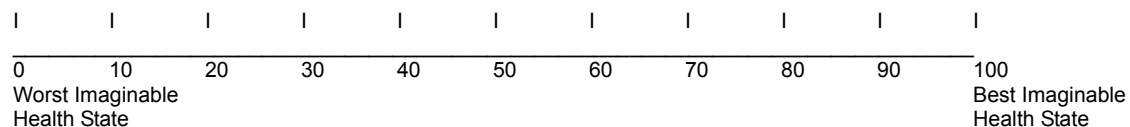
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



6) In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and develops **febrile neutropenia**. He is admitted to hospital and treated with IV antibiotics. He is discharged after 5 days. Please **check** the box that you think best reflects the patient's state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

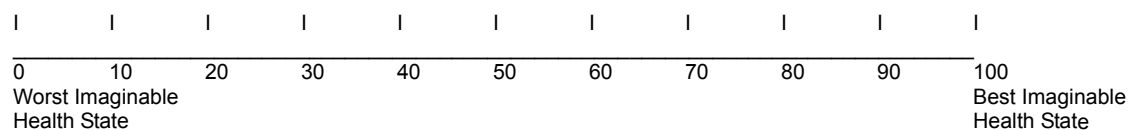
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



7) In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and develops **fatigue**. He is not able to do his daily activities and spends more than half the day either in bed or sitting on the couch at home. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

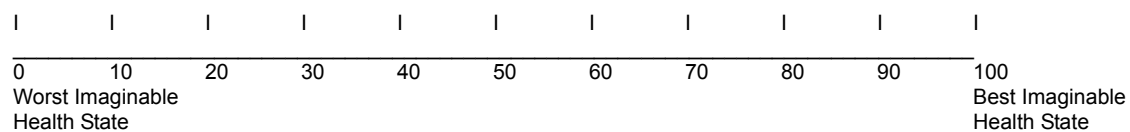
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



8) In this scenario, the patient is treated with FOLFOX and develops a **sensory neuropathy** with numbness and tingling in his hands and feet. He has difficulty buttoning his shirts and finds it more difficult to walk. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

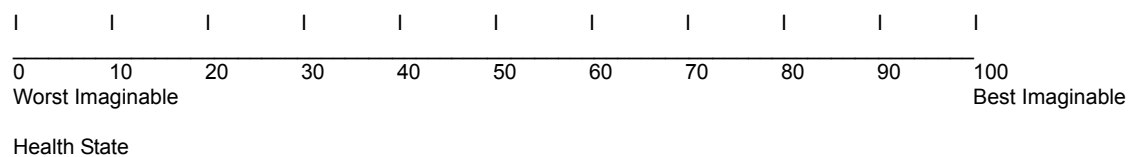
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



9) In this scenario, the patient is treated with **EGFR inhibitors** (Panitumumab or Cetuximab) and develops an **acneiform rash** over his face, chest and back. It is pruritic and painful. He is not going out from home because he does not want his family and friends to see him in this condition. The treatment is held and he is given oral doxycycline and topical clindamycin. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

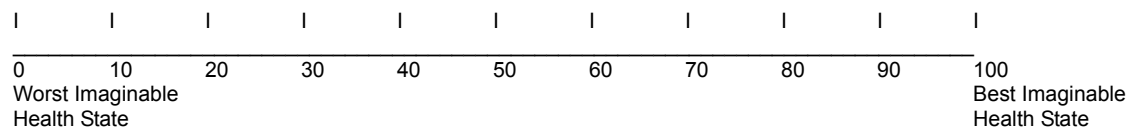
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



10) In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and bevacizumab and develops severe abdominal pain, fever, nausea and vomiting. A CT scan shows a sigmoid **perforation**. The patient is admitted on antibiotics and undergoes a colostomy. He is discharged after 7 days. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

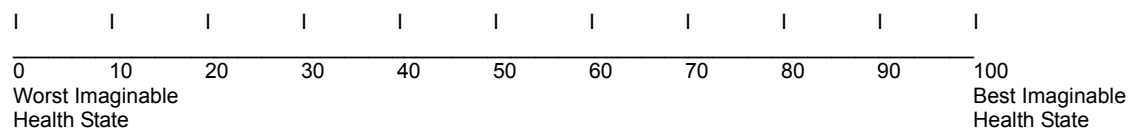
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



11. In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and Bevacizumab. He has a severe headache and develops right hemiparesis. A head CT scan showed a **thrombotic**

stroke. He is admitted to hospital for acute management. He is discharged 7 days after and requires 1 month of physiotherapy to improve his mobility. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

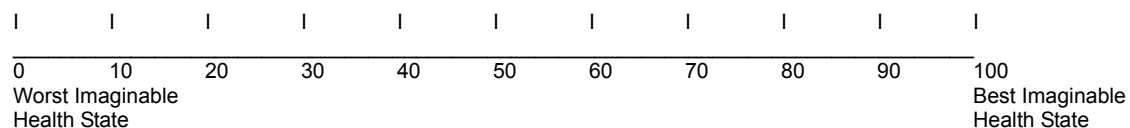
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



12. In this scenario, the patient is treated with chemotherapy and bevacizumab. He develops shortness of breath, pleuritic chest pain on his right side and is tachycardic. A Chest CT shows bilateral **pulmonary embolism**. He is admitted for symptomatic treatment and anticoagulation is started. He is discharged after 2 days with low molecular weight heparin. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

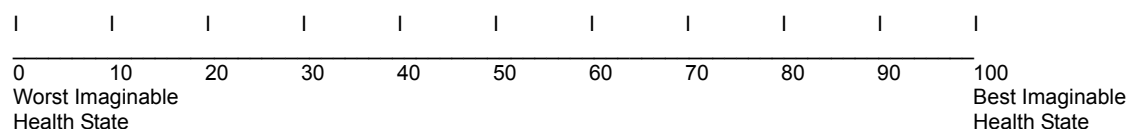
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



13. In this scenario, the patient is treated with first line chemotherapy but after 9 months his restaging CT scans show that he has **disease progression**. He remains asymptomatic and begins treatment with a **second line** chemotherapy regimen. He tolerates the treatment well without any significant side effects. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

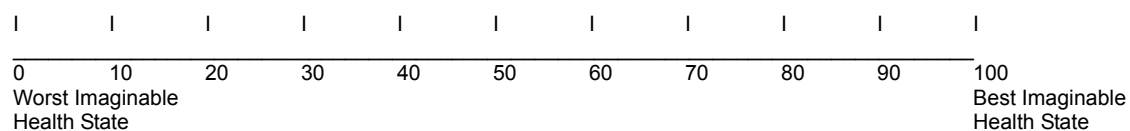
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



14. In this scenario, the patient is treated with a second line chemotherapy but after 6 months his restaging CT scans show that he has **disease progression**. He remains asymptomatic and is treated with a **third line** chemotherapy regimen. He tolerates treatment well without any significant side effects. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

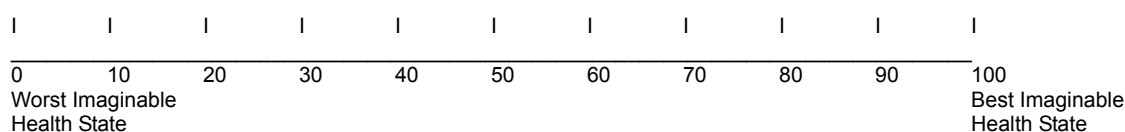
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please estimate the patient's health state on the scale below:



15. In this scenario, the patient is treated with chemotherapy but after 4 months his restaging CT scans show that he has **disease progression**. He now has severe asthenia,

and spends most of the time either in bed or sitting in a couch at home. His appetite has decreased and has lost 4 kg in the last month. Together with the oncologist he has decided that he does not want and is not a candidate for any further treatment, only best **supportive care**. Please **check** the box that you think best reflects the patient's health state for each of the aspects.

Mobility:

- ☐ No problems walking
- ☐ Some problems walking
- ☐ Confined to bed

Self-Care:

- ☐ No problems with self-care
- ☐ Some problems washing or dressing himself
- ☐ Unable to wash or dress himself

Usual Activities: (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- ☐ No problems with performing usual activities
- ☐ Some problems performing usual activities
- ☐ Unable to perform usual activities

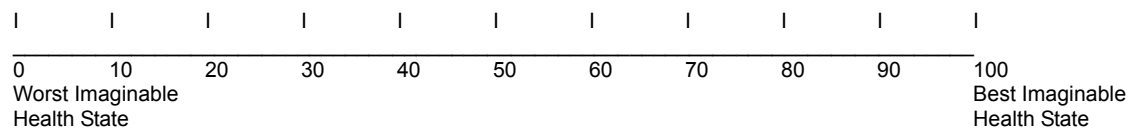
Pain/Discomfort:

- ☐ No pain or discomfort
- ☐ Moderate pain or discomfort
- ☐ Extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression:

- ☐ Not anxious or depressed
- ☐ Moderately anxious or depressed
- ☐ Extremely anxious or depressed

Please also estimate the patient's health state on the scale below:



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

- ¹ The globocan Project: <https://www.globocan.iarc.fr>
- ² Mortalidad por cáncer y otras causas año 2013. Area de Epidemiología Ambiental y cáncer. Centro Nacional de Epidemiologia ISCIII.
- ³ Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH et al. A case-control study of diet and colorrectal cáncer in a multiethnic population in United States: lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 1997,8, 637-648.
- ⁴ Slattery ML. Physical activity and colorrectal cáncer. *Sports Med* 2004, 34, 239-252.
- ⁵ Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorrectal tumorigenesis. *Cell* 1990, 61, 759-767.
- ⁶ Lynch JP, Hoops TC. The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16:775.
- ⁷ Burrell RA, McGranahan N, Bartek J et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* 2013,501,338-345.
- ⁸ Colussi D, Brandi G, Bazzoli F et al. Molecular pathways involved in colorectal cancer: Implications for disease behavior and presentation. *Int J Mol Sci* 2013, 14, 16365-16385.
- ⁹ Thomas DC, Umar A, Kunkel TA. Microsatellite instability and mismatch repair defects in cancer. *Mutat Res* 1996, 350, 201-205.
- ¹⁰ Fishel R. Mismatch repair, molecular switches, and signal transduction. *Genes Dev* 1998, 12, 2096-2101.
- ¹¹ Lanza G, Gafa R, Maestri I et al. Immunohistochemical pattern of MLH1/MSH2 expression is related to clinical and pathological features in colorrectal adenocarcinomas with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002, 15, 741-749.
- ¹² Kane MF, Loda M, Gaida GM et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997, 57, 808-811.

-
- ¹³ Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet* 2012, 49, 151-157.
- ¹⁴ Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009, 58, 90-96.
- ¹⁵ Kawasaki T, Ohnishi M, Nosho K, et al. CpG island methylator phenotype-low colorectal cancer shows not only few methylated CIMP-high-specific CpG islands, but also low-level methylation at individual loci. *Mod Pathol* 2008, 21, 245-255.
- ¹⁶ Wood LD, Parson DW, Jones S et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007, 318, 1108-1113.
- ¹⁷ Xie T, d' Ario G, Lamb JR et al. A comprehensive characterization of genome-wide copy number aberrations in colorectal cancer reveals novel oncogenes and patterns of alterations. *PLoS ONE* 2012, 7, 1-9.
- ¹⁸ The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012, 487, 330-337.
- ¹⁹ De Sousa E, Melo F, Wang X et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013, 19, 614-618.
- ²⁰ Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homiczko K et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013, 19, 619-625.
- ²¹ Dienstmann R, Guinney J, Delorenzi M et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. *J Clin Oncol* 2014, 32, 3511.
- ²² Labianca R, Nordlinger B., Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi64–vi72, 2013.
- ²³ Glimelius B., Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi81–vi88, 2013

-
- ²⁴ Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual 7th edition, Springer, New York, 2010.
- ²⁵ André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109.
- ²⁶ Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198.
- ²⁷ Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221.
- ²⁸ Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176.
- ²⁹ Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C, Collaboration Colorectal Meta-analysis. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001545.
- ³⁰ Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX 4) versus FOLFOX4 alone as first line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31): 4697-705.
- ³¹ Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405. Phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with Bevacizumab or Cetuximab for patients with KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3).
- ³² Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *European Cancer Congress 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract LBA17.*
- ³³ Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6.

-
- ³⁴ Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advance colorrectal cancer: evidence in terms of response rate. Metanalysis. J Clin Oncol 1992;10: 896-903.
- ³⁵ Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 1994; 5: 960-9.
- ³⁶ Mini E, Trave F, Rustum YM et al. Enhancement of the antitumor effects of 5-fluorouracil by folinic acid. Pharmacol Ther 1990; 47(1): 1
- ³⁷ The meta-analysis group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusión of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorrectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 301-8.
- ³⁸ de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol. 1997 Feb;15(2):808-15.
- ³⁹ Modulation of fluorouracil by Leucovorin in patients with advanced Colorectal Cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol 1992 Jun; 10(6): 896-903.
- ⁴⁰ Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004; 90:1190-7.
- ⁴¹ Bin Q, Li J, Liao C, et al. Oral uracil-tegafur plus leucovorin vs fluorouracil bolus plus leucovorin for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. Colorectal Dis 2011; 13:837-45.
- ⁴² Douillard JY, Cunningham D, Roth AD. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
- ⁴³ Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9.
- ⁴⁴ Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000; 343:905-14.

-
- ⁴⁵ De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and Fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000; 18 (16): 2938-47.
- ⁴⁶ Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000; 18(1): 136-147.
- ⁴⁷ Colucci G, Gebbia V, Paoletti G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4866-75.
- ⁴⁸ Tournigand C, André T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
- ⁴⁹ Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6
- ⁵⁰ Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI(folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
- ⁵¹ Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- ⁵² Saltz LB, Clarke S , Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008, 26(12): 2013-19.
- ⁵³ Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine based regimens with or without bevacizumab as first line treatment of metastatic colon cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol*, 2008. 26 (21):3523-3529.
- ⁵⁴ Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for

patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 1;23(16):3706-12.

⁵⁵ Tebbutt NC1, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3191-8.

⁵⁶ Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077-85.

⁵⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version I. 2015. NCCN.org. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

⁵⁸ Van Cutsem E, Cervantes A , Nordlinger B. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9.

⁵⁹ Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic Colorectal Cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2010; 25(12):1539-1544.

⁶⁰ Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29.

⁶¹ Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol.* 2015;26(4):724

⁶² Tang P, Moore MJ, Aflibercept in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol.* 2013;6(6):459-473.

⁶³ Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):349

-
- ⁶⁴ Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):499-508.
- ⁶⁵ Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
- ⁶⁶ Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
- ⁶⁷ Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154:37-49.
- ⁶⁸ Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2240-7.
- ⁶⁹ Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1346.
- ⁷⁰ Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663- 671.
- ⁷¹ Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29 (15):2011.
- ⁷² Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of Panitumumab with Fluorouracil, leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4706-4713.
- ⁷³ Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal

cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):569-79.

⁷⁴ Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008;26(14):2311-19.

⁷⁵ Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1023–1034.

⁷⁶ Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):692-700.

⁷⁷ Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377: 2103–2114.

⁷⁸ Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1755–1762.

⁷⁹ Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.

⁸⁰ Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):993-1001.

⁸¹ Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.

⁸² Hoff et al. Comparison of oral Capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2001;19(8):2282-2292.

-
- ⁸³ Diaz-Rubio, et al. Phase III Study of Capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4224-4230.
- ⁸⁴ Fuchs et al. Randomized, controlled trial of Irinotecan plus infusional, bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal Cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*, 2007. 25(30):4779-86.
- ⁸⁵ Masi, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *JNCI*, 2011, 103 (1):21-30.
- ⁸⁶ Loupakis et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014, 371:1609-18.
- ⁸⁷ Cunningham et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004.351(4):337-45.
- ⁸⁸ Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9441.
- ⁸⁹ Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–2516.
- ⁹⁰ Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016
- ⁹¹ Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–1215.
- ⁹² Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of K-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Lancet Oncol* 2014; 10:1065-1075.

⁹³ Tounigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX-1: a randomised study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer - a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.

⁹⁴ Koopman M, Simkens L, May AM et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 3504).

⁹⁵ Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III noninferiority trial (AIO KRK 0207). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 3503).

⁹⁶ Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-72.

⁹⁷ Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:507-11.

⁹⁸ Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48:167-71.

⁹⁹ Hunter JE, Schmidt FL, Jacson GB. Meta-analysis. Cumulating research findings across studies. Beverly Hills: Sage Publications, 1987

¹⁰⁰ Delgado Rodriguez M , Sillero- Arenas M, Gálvez Vargas R . Metaanálisis en epidemiología: características generales. *Gac Sanit* 1991, 27 (5): 265-272.

¹⁰¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Estadística de gasto sanitario público 2013. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/EGSP2008/egspPrincipalesResultados.pdf>

¹⁰² INE. Anuario Estadístico de España. Defunciones según causa de la muerte. Disponible en:
http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario12/anu12_5salud.pdf

¹⁰³ Fojo T, Grady C: How much is life worth: Cetuximab, non-small cell lung cancer and \$440 billion question. J Natl Cancer Inst 2009, 101:1044-1048.

¹⁰⁴ Smith TJ, Hillner BE: Bending the cost curve in cancer care. N Engl J Med, 2011 364:2060-2065.

¹⁰⁵ Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, et al. Cancer drugs in the united states: Justum Pretium- The just Price. J Clin Oncol 2013, 31(28): 3600-3604.

¹⁰⁶ Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ et al. American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: the cost of cancer care. J Clin Oncol 2009; 27 (23):3868-3874.

¹⁰⁷ Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178 de jueves 27 de julio de 2006. Pág 28122-65.

¹⁰⁸ Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y la cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE nº 200, 20 de agosto de 2011.

¹⁰⁹ Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de las prestaciones. BOE nº 98, 24 de abril de 2012.

¹¹⁰ Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. 21 de mayo de 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>

¹¹¹ Drummond et al. Methods for the economic evaluation in Health Care programmes, 1997.

¹¹² Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al. Methods for economic evaluation of health care programmes. 3rd Ed. Oxford University Press, 2005.

¹¹³ Pinto Prades J, Sánchez Martínez F. Métodos para la Evaluación Económica de Nuevas Prestaciones. Centre de Recerca en Economia i Salut - CRES y Ministerio de Sanidad y Consumo;2003.

¹¹⁴ Goeree R, Diaby V. Introduction to health economics and decision-making: is economics relevant for the frontline clinician? Best Pract Res Clin

Gastroenterol. 2013 Dec;27(6):831-44.

¹¹⁵ Soto Alvarez J. Evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías sanitarias 2012. Springer SBM Spain, S.A.U. Madrid.

¹¹⁶ Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. Farm Hosp 2000;24: 241-7.

¹¹⁷ Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. Dis Manage Health Outcomes Res 1998;4:119-34.

¹¹⁸ Rubio- Terrés C, Sacristán JA, Badia X et al. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin 2004;122 (15): 578-83.

¹¹⁹ Rubio- Terrés C, Echevarría A. Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. Pharmacoeconomics-Spanish Research Articles 2006, 3 (2): 71-78.

¹²⁰ Parmar MK, Torri V, Stewart L: Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med 1998; 17: 2815-2834.

¹²¹ Sutton AJ, Abrams KR: Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Stat Methods Med Res 2001; 10: 277-303.

¹²² Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ. 1992 Feb 15;146(4):473-81

¹²³ Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac San 2002;16:334-43.

¹²⁴ Shitara K1, Yuki S, Yoshida M. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. Invest New Drugs. 2012 Apr;30(2):787-93.

¹²⁵ André T1, Blons H, Mabro M. Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):412-9.

-
- ¹²⁶ Graham CN, Hechmati G, Hjelmgren J et al. Cost-effective analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 vs bevacizumab plus mFOLFOX for first line treatment of patients with wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014, Nov 50(16):2791-801.
- ¹²⁷ Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.03 (June 14, 2010). Disponible en:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_8.5x11.pdf
- ¹²⁸ Pickard AS, Wilke CT, Lin HW et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365-84.
- ¹²⁹ Froberg DG, Kane RL. Methodology for measuring health-state preferencesII: Scaling methods. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 459-471.
- ¹³⁰ Bansback N, Tsuchiya A, Brazier et al. Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PLoS One*. 2012;7(2):e31115.
- ¹³¹ Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1842-7.
- ¹³² Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABELStudy. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5335-43.
- ¹³³ ORDRE SLT/30/2013, de 20 de febrero, per la qual s'aproven els preus públics del Servei Català de la Salut. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. Núm 6323. Dimarts, 26 de febrero de 2013.
- ¹³⁴ Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público; 2010. <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
- ¹³⁵ Consejo General de Colegios de Farmacéuticos: Catálogo de Medicamentos; 2014.<http://www.portalfarma.com/inicio/coleconconsejo/versionclasica/catalogomedicam/Paginas/catalogodemedicamentos2014.aspx>
- ¹³⁶ Carrato A, García P, López R et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine

inmetastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(4):579-89.

¹³⁷ Martín Escudero V, Garcia-del Muro X, Trigo JM et al. Uso de recursos y costes relacionados con el manejo de los acontecimientos adversos asociado al uso de terapias dirigidas en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en España. XXX Jornadas Economía de la Salud, Valencia 2010.

¹³⁸ Ontario Health Insurance (OHIP) Schedule of Benefits and Fees. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohip/sob/sob_mn.html

¹³⁹ Ontario Case Cost Initiative accessed on 15/Jan/2013. <http://www.occp.com/mainPage.html>

¹⁴⁰ Guerriere DN, Zagorski B, Fassbender K et al. Cost variations in ambulatory and home-based palliative care. Palliat Med 2010; 24(5):523-32.

¹⁴¹ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354: 1896-1900.

¹⁴² Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. Chin J Cancer. 2011 Oct;30(10):682-9

¹⁴³ Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):60-5.

¹⁴⁴ Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3697-705

¹⁴⁵ Passardi A, Nanni O, Tassinari D, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1201-7.

¹⁴⁶ Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.

-
- ¹⁴⁷ Buyse M, Burzykowski T, Carroll K et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25 (33):5218-24.
- ¹⁴⁸ Stintzing S, Modest DP, Fischer von Weikersthal L et al: Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) in the final RAS evaluable population. *Ann Oncol* 2014; 25:1-41.
- ¹⁴⁹ Khattak M.A. , Martin H, Davidson A et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14 (2): 81-90.
- ¹⁵⁰ Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96 (1): 156-166.
- ¹⁵¹ Chan DL, Pavlakis N, Shapiro N et al. Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Plos one* 2015, 10 (8).
- ¹⁵² Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):601-11.
- ¹⁵³ Lawrence D. Canadian economic analysis of Bevacizumab, Cetuximab and Panitumumab in the first line treatment of wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Abstract #ESMO 2012
- ¹⁵⁴ Ewara EM, Zaric GS, Welch S, et al. Cost-effectiveness of first line treatments for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2014; 21(4): 541-550.
- ¹⁵⁵ Hess GP, Wang PF, Quach D et al. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: patterns of chemotherapy and biologic therapy use in US medical oncology practice. *J Oncol Pract* 2010;6(6):301-7.
- ¹⁵⁶ Sneeuw K et al. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease. *J Clin Epidemiol* 2002;55(11): 1130-43.

¹⁵⁷ Blagden SP, Charman SC. Sharples LD et al. Performance status scores: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1022-7.